

Paris 1971

FACULTÉ DE MÉDECINE BROUSSAIS - HOTEL-DIEU

ANNÉE 1971

N°
22

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(doctorat d'État)

par

Catherine TREMOT

née le 26 Avril 1945, à Paris (XII^e)

présentée et soutenue publiquement le

L'HYPERMÉTHIONIMÉMIE DANS LA TYROSINOSE

Président : Monsieur P. MOZZICONACCI, Professeur

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

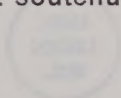
(doctorat d'État)

par

Catherine TREMOT

née le 26 Avril 1945, à Paris (XII^e)

présentée et soutenue publiquement le



L'HYPERMÉTHIONIMÉMIE DANS LA TYROSINOSE

Président : Monsieur P. MOZZICONACCI, Professeur

THÈSE

DOCTORAT EN MÉDECINE

ÉCRITURE MANUSCRITE



CHYSTÉTHORMIÈRE DANS LE TYPHOÏDE

PAR M. J. VAN DER WOUDE

A Monsieur le Professeur P. MOZZICONACCI,

qui a bien voulu accepter
la présidence de cette thèse.

*

A Monsieur le Professeur MILLIEZ,

Doyen du Centre Hospitalier Broussais
Hôtel-Dieu.

Avec ma profonde gratitude
pour ses encouragements.

*

Au Docteur Jacques BOISSE,

qui nous a proposé ce sujet de
thèse, et constamment aidée de
ses conseils au cours de sa réa-
lisation.

*

Aux Médecins du Centre Hospitalier Universitaire
LAVAL de Québec,

qui nous ont fait bénéficier de
leur expérience,

et

à tous ceux qui ont assuré notre formation
depuis le début de ces études.

*

A MES PARENTS.

*

P L A N
= = = =

- Introduction

- Première partie :

OBSERVATION.

- Deuxième partie :

RAPPEL DE LA TYROSINOSE.

- Troisième partie :

DISCUSSION SUR L'HYPERMETHIONINEMIE.

- Conclusion.

- Bibliographie.

I N T R O D U C T I O N

* * * * *

Lors d'un stage au Centre Hospitalier de l'Université LAVAL à Québec, nous avons eu l'occasion d'observer un cas de tyrosinémie héréditaire. En effet, cette maladie d'une part très rare et seulement décrite depuis quinze ans, mais relativement fréquente au Québec, et d'autre part rapidement mortelle, suscite un intérêt d'autant plus vif qu'aucun traitement réellement efficace n'a été trouvé jusqu'à présent.

Les notes qui suivent concernent d'abord l'étude du cas clinique suivie d'une revue de la littérature générale de la maladie ; et enfin, constituant la troisième partie, la mise en valeur d'un problème particulier, l'hyperméthioninémie, dont l'interprétation pathogénique pourrait avoir des conséquences sur le plan thérapeutique.

*

P R E M I E R E P A R T I E

*

O B S E R V A T I O N

* * *

- Tableau à l'entrée
- Evolution
- Anatomo-pathologie
- (Schémas)

*

TABLEAU CLINIQUE DU DEBUT

=====

TABLEAU A L'ENTREE DE L'HOPITAL DU ST-SACREMENT :

ANTECEDENTS

S... P..., nourrisson âgé de 3 semaines, venant de Rimouski, a été adressé pour troubles de la coagulation, manifestés par des hémorragies, à l'Hôpital du St-Sacrement de Québec. La grossesse et l'accouchement s'étaient déroulés normalement, et aucun incident n'avait été noté durant les deux premières semaines.

EXAMEN PHYSIQUE

Le nourrisson, en bon état général, ne présentait aucun trouble de trophicité ni de déshydratation. L'examen physique n'a révélé qu'une splénomégalie modérée ainsi qu'une hépatomégalie chiffrée à un ou deux centimètres. Le rein gauche était palpable ; et une ulcération de la voûte palatine a été notée. Par ailleurs, le reste de l'examen physique était négatif tant sur les plans respiratoire, cardiaque que neurologique ; en particulier il n'avait pas d'ictère.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

L'exploration de la coagulation montrait les perturbations suivantes : taux de fibrinogène I/32 (T = I/128), temps de Quick : 48" (T = 14'), facteur II = 23 %, V = 25 %, VII et V = 6,4 %, X = 18 %. Le test de Coombs direct était négatif. La bilirubine se trouvait dans les limites de la normale. Du sang dans les selles a été remarqué à deux reprises, et l'hémoglobine est descendue à 9,9 avec un hématocrite de 31,8 %.

Etant donné le contexte géographique et clinique, le test urinaire au nitrosonaphtol a été demandé et s'est révélé très positif, ce qui a orienté fortement le diagnostic vers la tyrosinémie. Cependant, un traitement symptomatique était instauré avec injection de culot de sang et plasma frais congelé.

TABLEAU A L'ENTREE DU CENTRE HOSPITALIER DE L'UNIVERSITE LAVAL.

Le nourrisson, âgé de 1 mois, a alors été transféré au Centre Hospitalier de l'Université Laval. A l'arrivée lors de cette deuxième hospitalisation, l'enfant avait un bon état trophique et pesait 3.915 g.

EXAMEN PHYSIQUE

L'examen physique, outre la pâleur des téguments, s'orientait d'emblée sur l'abdomen volumineux et découvrait un foie débordant le rebord costal de deux travers de doigt, ferme, à bord tranchant et à surface un peu irrégulière. La rate n'était pas palpable. L'absence de matité dans les flancs éliminait l'existence d'une ascite éventuelle. De fins lacs veineux sus-ombilicaux étaient simplement notés. Par ailleurs, l'enfant présentait des hématomes aux points de piqûres, mais pas de purpura sur une autre région du corps. Quant aux examens cardiaque, pulmonaire et neurologique, ils demeuraient strictement négatifs.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES.

Les examens complémentaires ont confirmé l'orientation vers le diagnostic de tyrosinose avec un test au nitrosonaphtol positif à trois croix, une tyrosinémie augmentée **modérément** à 28,49 μ moles/100 ml (N = 7,18 - 20,50). La méthioninémie atteignait le haut niveau de 104,20 μ Moles/100 ml (N = 1,34 - 3,69). L'altération des facteurs de coagulation persistait : temps de Quick = 28 %, facteur V = 51 %, II, III, X = 6,75 %, II = 18 %. Les plaquettes étaient chiffrées à 180.000, l'hémoglobine était à 8 mg/100 ml. L'altération hépatique était aussi objectivée par l'augmentation des phosphatases alcalines à un taux supérieur à 440 U (N = 40 - 95 U). La bilirubine totale était à 2,8 mg/100 ml (0 - 1). La glycémie se situait à 40 mg/100 ml, et une glycosurie de 3,9 g/l était observée.

TRAITEMENT.

Le traitement entrepris dès l'arrivée a consisté essentiellement en un régime pauvre en phényl-alanine et tyrosine, sous forme du produit 3200 AB fourni par la compagnie Mead Johnson. L'ajustement des doses à ingérer a été réglé progressivement en fonction des résultats biochimiques quotidiens. Par la suite on ne tiendra compte que des doses d'acides aminés effectivement absorbées par l'enfant.

E V O L U T I O N

= = = = =

Trois phases sont à distinguer dans le cours de l'évolution hospitalière de l'enfant.

PREMIERE PHASE EVOLUTIVE.

DEBUT

L'évolution a d'abord été caractérisée par une phase d'amélioration paraclinique tandis que l'état général demeurait satisfaisant avec un bon cri et un poids stable.

Le régime comprenait l'ensemble phényl-alanine et tyrosine à la dose d'abord de 51,8 mg/Kg progressant peu à peu vers 125 mg/Kg tandis que la méthionine était diminuée, passant de 95 mg/Kg le premier jour à 28 mg/Kg. De l'adénine a été ajoutée au bout de 3 jours à la dose de 30 mg/j per os (1/3 de l'équivalent sérique), puis 48 mg/jour.

Parallèlement, on a donc observé un bon maintien clinique avec même une régression légère de la distension abdominale, et de l'hépatomégalie également moins ferme. Aucune ascite n'est apparue.

Les examens paracliniques se sont modifiés progressivement. Le test au nitrosonaphtol positif à trois croix au début s'est négativé au bout de 7 jours. La tyrosinémie a diminué de 28,49 μ Moles/100 ml à 1,50 μ Moles/100 ml,

chiffre autour duquel elle s'est à peu près maintenue. La méthioninémie a subi des changements plus nets : ~~aux~~ environs de $104 \mu\text{M}/100 \text{ l}$, elle s'est abaissée un peu plus chaque jour pour atteindre $40 \mu\text{M}/100 \text{ l}$ au bout de cette période évolutive d'environ une dizaine de jours. C'est en quoi l'effet thérapeutique a été le plus probant. Par ailleurs, l'hypoglycémie est demeurée ainsi que l'anémie, et l'altération des facteurs de la coagulation sauf le temps de thrombine qui est passé par un maximum. Une glycosurie à $3,9 \text{ g/l}$, une élévation des phosphatases alcalines à 440 U ($N = 40-55$), une infection urinaire à colibacilles, ont été observés, tandis que la protidémie et l'équilibre acido-basique étaient peu perturbés.

FIN.

A la fin de cette première période évolutive, l'amélioration devenait plus satisfaisante avec augmentation de poids de 500g . La méthioninémie diminuait faiblement aux environs de $70 \mu\text{M}/100$ et l'ensemble phényl-alanine et tyrosine ne subissaient pas de variations notables.

La teneur du régime en phényl-alanine et tyrosine était augmentée à 125mg/Kg tandis que celle de la méthionine était diminuée à 42 mg/Kg . Devant une hypoglycémie à $10 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ apparue à la fin de cette période, les repas ont été fractionnés, et un apport supplémentaire en dextrose-maltose prévu.

Par ailleurs, le problème qui s'est posé à ce moment a été la correction de l'anémie et des troubles de la coagulation. En effet, une transfusion de sang total comportait le risque d'ajouter des acides aminés nocifs alors que l'apport d'un culot globulaire isolé avait l'inconvénient de ne pas fournir les facteurs de la coagulation.

DEUXIEME PHASE EVOLUTIVE.

Puis est survenue la deuxième phase évolutive caractérisée par une dégradation progressive, d'abord clinique, s'étalant sur une quinzaine de jours.

chiffre autour duquel elle s'est à peu près maintenue. La méthioninémie a subi des changements plus nets : ~~aux~~ environs de $104 \mu\text{M}/100 \text{ l}$, elle s'est abaissée un peu plus chaque jour pour atteindre $40 \mu\text{M}/100 \text{ l}$ au bout de cette période évolutive d'environ une dizaine de jours. C'est en quoi l'effet thérapeutique a été le plus probant. Par ailleurs, l'hypoglycémie est demeurée ainsi que l'anémie, et l'altération des facteurs de la coagulation sauf le temps de thrombine qui est passé par un maximum. Une glycosurie à $3,9 \text{ g/l}$, une élévation des phosphatases alcalines à 440 U ($N = 40-55$), une infection urinaire à colibacilles, ont été observés, tandis que la protidémie et l'équilibre acido-basique étaient peu perturbés.

FIN.

A la fin de cette première période évolutive, l'amélioration devenait plus satisfaisante avec augmentation de poids de 500 g . La méthioninémie diminuait faiblement aux environs de $70 \mu\text{M}/100$ et l'ensemble phényl-alanine et tyrosine ne subissaient pas de variations notables.

La teneur du régime en phényl-alanine et tyrosine était augmentée à 125 mg/kg tandis que celle de la méthionine était diminuée à 42 mg/Kg . Devant une hypoglycémie à $10 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ apparue à la fin de cette période, les repas ont été fractionnés, et un apport supplémentaire en dextrose-maltose prévu.

Par ailleurs, le problème qui s'est posé à ce moment a été la correction de l'anémie et des troubles de la coagulation. En effet, une transfusion de sang total comportait le risque d'ajouter des acides aminés nocifs alors que l'apport d'un culot globulaire isolé avait l'inconvénient de ne pas fournir les facteurs de la coagulation.

DEUXIEME PHASE EVOLUTIVE.

Puis est survenue la deuxième phase évolutive caractérisée par une dégradation progressive, d'abord clinique, s'étalant sur une quinzaine de jours.

PREMIERE PARTIE.

Le nourrisson recevait alors plus de 100 mg/Kg de phényl-alanine et tyrosine, tandis que la méthionine était abaissée à 28mg puis 40 mg/Kg et que l'adénine était augmentée à 96 mg/Kg. Et, brusquement, l'état général est devenu alarmant. Du jour au lendemain, le nourrisson, en l'état d'obnubilation, n'a crié que faiblement et sous forme de gémissements. Il a présenté une polypnée, et la distension abdominale a progressé, devenant importante. L'hépatomégalie a atteint trois travers de doigt.

Cependant, sur le plan biologique, une chute du facteur V à 45 %, méthioninémie et tyrosinémie n'ont que peu varié ; et la glycémie a augmenté. Le test au nitrosonaphtol était toujours négatif. Il n'y a pas eu de chute pondérale. Sur le plan thérapeutique, la diète a été maintenue identique, et une transfusion globulaire de 40 cc décidée. En même temps, le lait de femme a été introduit, du fait de sa faible teneur en méthionine.

Le lendemain, l'état clinique causait toujours les mêmes inquiétudes avec alors une distension abdominale empêchant de palper le foie, une circulation collatérale plus accentuée et, probablement, une ascite. Biologiquement, la tyrosinémie demeurait toujours à l'état de traces.

DEUXIEME PARTIE.

Deux jours après, une amélioration était objectivée par une recoloration des tissus et plus de vigueur. Mais l'abdomen était encore augmenté de volume. La méthioninémie restait basse : 30 μ M/100 ml, la tyrosinémie à peine plus augmentée qu'avant, soit 7,96 μ M/100 ml. La glycémie aux alentours de 80 et l'hémoglobine à 9,5 étaient satisfaisantes. L'acide urique demeurait dans les limites de la normale. Et ceci, sous un régime subissant peu de changement : 80 mg/Kg de phényl-alanine et tyrosine et 45,9 de méthionine.

TROISIEME PARTIE.

Mais dans les six jours qui ont suivi, malgré la prise de poids, l'existence d'un bon cri, d'un éveil satisfaisant et d'une coloration normale, la distension abdominale s'est accentuée avec une circulation collatérale nette et une ascite abondante empêchant de palper le foie. Le régime, à cette date, était demeuré stable. La tyrosinémie s'abaissait de nouveau vers $2,21 \mu\text{Moles}/100 \text{ ml}$. La méthioninémie subissait peu de variation avec tout de même une légère tendance à augmenter, passant de $30 \mu\text{Moles}/100 \text{ ml}$ environ à $40 \mu\text{Moles}$. La glycémie était relativement satisfaisante, au-dessus de 70. Le facteur V dépassait 70 %, tandis que le temps de Quick restait bas, à 21 %, et l'hémoglobine à 8,2.

QUATRIEME PARTIE.

L'état clinique s'est ensuite détérioré à nouveau, progressivement. Le nourrisson s'est moins bien alimenté. Bien que la diète n'ait pas été changée, tyrosine et méthionine et phényl-alanine effectivement ingérés ont diminué aussi, peu à peu : 28 mg/Kg et 16 mg/Kg. Une oligurie est survenue. La respiration s'est altérée, courte et superficielle. La distension abdominale n'a pas varié. Le poids s'est maintenu. La tyrosinémie et le test en nitrosonaphtol ne subissaient pas de changement notable. La méthioninémie diminuait, peu à peu, vers $20 \mu\text{Moles}$. Une transfusion de 40 cc'a de nouveau été fournie ; et l'aldactone (5 mg/Kg) et l'hydrochlorothiazide (5 mg/Kg) ont été associés d'abord, puis alternés un jour sur deux. Le facteur V a accusé une baisse notable. La glycémie, atteignant une fois 40, est remontée lentement ensuite.

TROISIEME PHASE EVOLUTIVE

DEBUT.

La troisième phase évolutive correspond à la décompensation qui s'est amorcée dès la survenue d'une anorexie nette suivie de vomissements, et l'oligurie est réapparue.

La moitié seulement de la transfusion a pu être donnée. Il a, finalement, fallu mettre une sonde de gavage que l'enfant n'a pas tolérée. La perfusion a, par ailleurs, été difficile. Une ponction d'ascite a permis l'évacuation de 675 cc de liquide exsudatif (97,5 mg % de protéines).

Le foie a été perçu comme beaucoup plus dur et irrégulier qu'auparavant et atteignant quatre travers de doigt. La rate n'était que tout juste palpée. Le poids a diminué brusquement vers 4 Kg.

Le facteur V a chuté à 33 % et le temps de Quick à 15 %. Surtout, le même jour, le test au nitrosonaphtol est redevenu positif à une + . Cependant, la tyrosinémie était toujours très basse : 2,15 μ M et la méthioninémie aussi, à 26,61 μ M/100 ml. L'hémoglobine, à 10,1, et la glycémie, à 71, demeuraient relativement satisfaisantes.

L'enfant avait pris 80 mg/Kg de phényl-alanine-tyrosine et 45 mg de méthionine.

FIN.

Puis, les jours suivants, quelques clochers thermiques sont survenus et ont obligé à ~~proscrire~~ de l'Ampicine (1g/24 h). Au niveau de la ponction d'ascite, l'écoulement a persisté. La distension abdominale était moins marquée, bien que l'ascite se soit reproduite ; le foie, identique. L'état du nourrisson déshydraté s'est bien aggravé. La perte de poids s'est prononcée : 3 Kg, 6.

Après une prise plus grande de phényl-alanine, tyrosine et méthionine, la dose effectivement ingérée a diminué franchement en quelques jours tandis que le test au nitrosonaphtol passait parallèlement de ++ à +++ . La tyrosinémie a augmenté progressivement jusqu'à 17,27 μ M/100 ml pendant que la méthioninémie atteignait 51 μ M/100 ml. Par ailleurs, l'hémoglobine a atteint 8, le temps de Quick 16, le facteur V 42, et la glycémie 47.

Le dernier jour, le poids à 3,6 Kg a remonté à 4 Kg. Du sang dans les selles est apparu et la protidémie a atteint 3,6. C'est dans un tel tableau que l'enfant est finalement décédé.

A N A T O M O - P A T H O L O G I E
 = = = = = = = = = = = = = = = =

MACROSCOPIE
 - - - - -

L'autopsie a alors été pratiquée. Sur le plan macroscopique, l'examen externe d'ensemble était sans particularité.

FOIE.

Au niveau du foie, la surface était marquée de nombreux points légèrement surélevés, blanchâtres et jaunâtres, mesurant jusqu'à 0,6 cm de diamètre, et d'une épaisseur allant de 0,1 à 0,2 cm, tandis que la tranche de coupe était homogène brun-jaunâtre.

PANCREAS, RATE, REIN.

Le pancréas avait un aspect blanchâtre lobulé, semi-ferme, la rate semi-ferme aussi et rouge foncé. Les reins, de surface rosée et luisante, présentaient une légère lobulation, et leur capsule se clivait facilement. La tranche de coupe montrait une structure conservée entre région corticale et pyramidale.

Par ailleurs, les systèmes cardio-vasculaire, respiratoire, digestif, nerveux et endocrinien étaient sans particularité.

MACROSCOPIE.

- - - - -

FCIE.

L'étude microscopique a montré un foie dont l'architecture générale était peu modifiée par un tissu conjonctif plus abondant au niveau des espaces portes, individualisant des sinusoides et contenant macrophages et lymphocytes. Les sinusoides sont comblés par des thrombi-biliaires. Les nodules macroscopiques correspondent à des îlots bien individualisés, limités par le conjonctif et contenant des cellules trabéculaires à cytoplasme gonflé et distendu, à gouttelettes graisseuses.

PANCREAS - REINS -

Au niveau du pancréas, les îlots de Langerhans sont abondants et parfois assez étendus. Les reins ont des tubes distaux et collecteurs distendus, et contenant des cristaux bruns.

RATE - POUMONS.

La rate et les ganglions sont chargés d'histiocytes contenant un pigment brunâtre et granuleux donnant une réaction positive au bleu de Prusse. Au niveau des poumons, quelques groupes alvéolaires montrent une lumière comblée par des polynucléaires et macrophages chargés de pigment brunâtre. Les septas alvéolaires sont épais et contiennent des cellules lympho-plasmocytaires.

CERVEAU.

Il faut remarquer que les coupes sériées du cerveau ne présentent pas de particularités ainsi que quelques prélèvements histologiques.

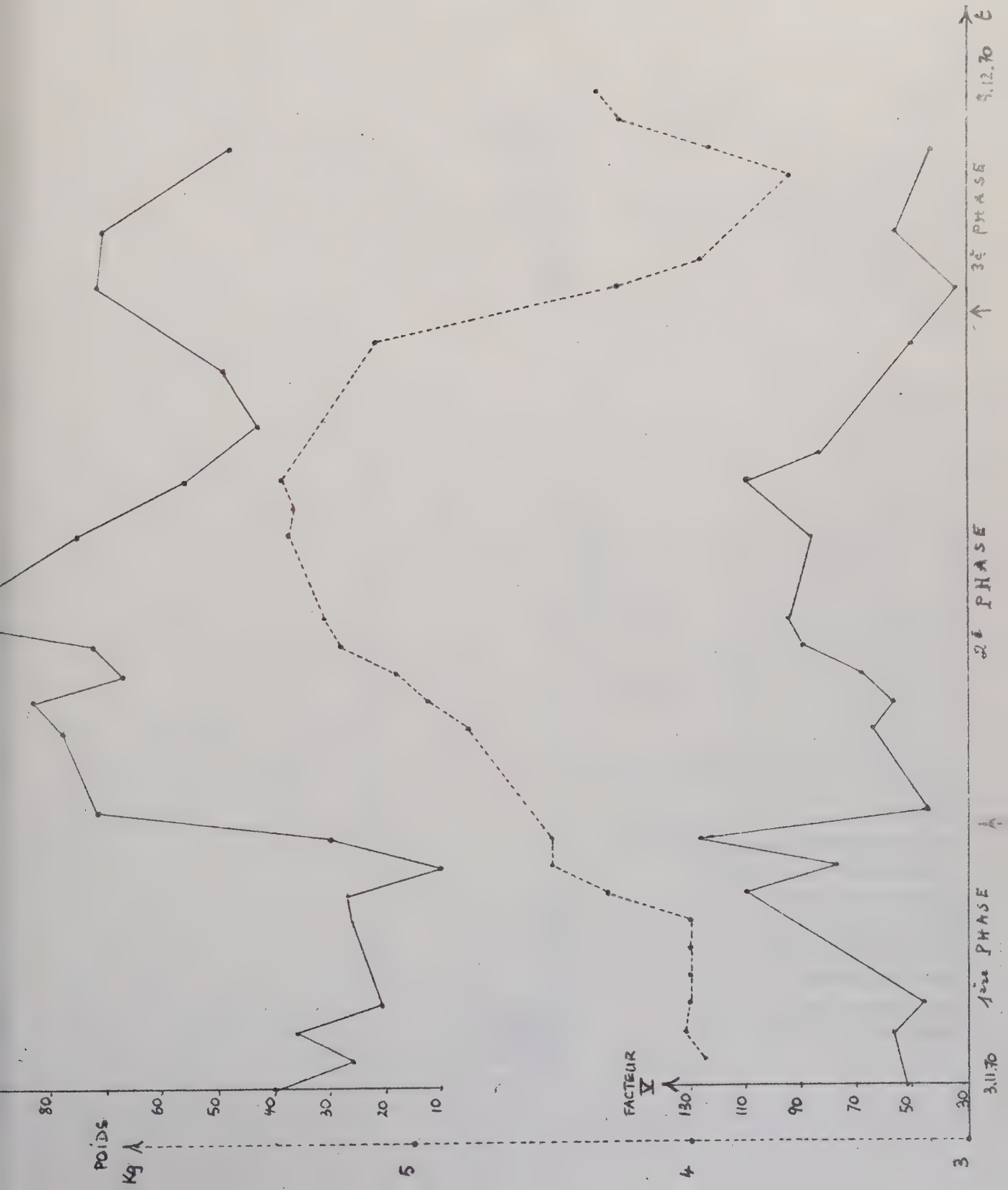
- - - - -

En conclusion, le diagnostic anatomique est donc, outre la tyrosinémie, des foyers de bronchopneumonie et une hémossidérose splénique et ganglionnaire.

GLYCÉMIE

POIDS

FACTEUR V



A M I N O A C I D O G R A M M E N° 4
 = = = = = = = = = = = = = = = =

ACIDES AMINES -----	TAUX -----	TAUX NORMAUX -----	
		Min.	Max.
* Acide glutamique	3,37	4,85	22,80
* Citrulline	4,46	0,69	3,72
* Glycine	49,42	12,00	38,30
Alanine	29,31	20,10	58,00
Valine	10,36	9,33	29,80
* Méthionine	80,45	1,34	3,69
* Isoleucine	2,68	3,13	8,38
Leucine	4,73	4,12	17,90
* Tyrosine	1,66	7,18	20,50
Phénylalanine	1,83	0,12	12,50

N.B. - * = Taux anormal

- Résultats exprimés en micromoles/100 ml.

A M I N O A C I D O G R A M M E N° 12

= = = = = = = = = = = = = = = = = = =

ACIDES AMINES -----	TAUX -----	TAUX NORMAUX -----	
		Min.	Max.
* Thréonine	38,85	10,10	25,20
* Sérine	31,43	9,77	27,60
* Glutamine	197,75	47,80	106,50
Acide Glutamique	9,54	4,85	22,80
* Citrulline	4,04	0,89	3,72
* Glycine	41,10	12,00	38,30
Alanine	35,43	20,10	58,00
* Méthionine	36,00	1,34	3,69
Isoleucine	2,71	3,13	9,38
Leucine	5,41	4,12	17,80
* Tyrosine	1,31	7,18	20,50
Phénylalanine	1,60	0,12	12,50

N.B. - * = Taux anormal

Résultats exprimés en micromoles/100 ml.

D E U X I E M E P A R T I E

*

R A P P E L D E L A T Y R O S I N O S E

* * *

- Historique. Localisation. Fréquence.
- Métabolisme.
- Génétique.
- Clinique.
- Examens paracliniques biologiques.
- Anatomopathologie.
- Diagnostic.
- Traitement.
- Conclusion.

* * *

HISTORIQUE - LOCALISATION - FREQUENCE.

= = = = = = = = = = = = = = =

DEFINITION.

La Tyrosinose, maladie décrite depuis une quinzaine d'années, est interprétée actuellement comme un déficit congénital en para-hydroxy-pyruvate oxydase.

HISTORIQUE.

Le terme de "tyrosinose" a été employé pour la première fois en 1932, par MEDES (62), décrivant une tyrosylurie dans un cas de myasthénie grave d'un adulte de 49 ans. C'est donc à BABER (4), en 1956, que revient la première description de ce que l'on nomme actuellement la tyrosinémie héréditaire. Il s'agissait d'un nourrisson mort à un an, présentant, outre un retard pondéral, une cirrhose du foie, une tubulopathie avec rachitisme vitamino-résistant, hyperaminoacidémie et hyperaminoacidurie comportant des dérivés de la tyrosinose.

Maintenant, la majorité des descriptions concernent des nourrissons de quelques semaines, des enfants, d'autres descriptions, des adultes. L'année suivante, l'étude biologique et l'interprétation biochimique furent précisées par SAKAÏ et KITAGAWA (73,74,75), à propos d'un jeune Japonais.

Par la suite, d'autres cas ont été étudiés en France par ROYER (72) en 1961, en Suède par FRITZELL (17) trois ans plus tard. Celui-ci décrivait deux soeurs présentant toutes deux une cirrhose du foie, une atteinte rénale avec aminoacidurie et rachitisme vitamino-résistant. Le plus jeune avait une tyrosylurie et une tyrosinémie élevée avec un excès d'élimination urinaire d'acide para-hydroxy-phényl-pyruvique. Ces signes biologiques étaient, par contre, absents chez sa soeur aînée, morte à 8 ans, ce qui était peut-être dû à un apport protéique réduit. L'examen anatomopathologique révélait, en outre, une hyperplasie des cortico-surrénales et une altération tubulaire. L'auteur émettait l'idée d'un défaut primaire du métabolisme de la tyrosine. A la même époque, des descriptions de tyrosinose ont été rapportées en France par LELONG, ALAGILLE et GENTIL (57) commentant l'atteinte rénale.

Toujours durant la même période, l'attention a été portée pour la première fois sur l'hyperméthioninémie grâce à SASS KORTSAK, JAKSON et SCRIVER (76) dans des études de plusieurs cas de nourrissons avec cirrhose, hypertyrosinémie et hypertyrosylurie.

En 1965 et 1966, de nombreux auteurs (en 1965 : POINSO (71), GENTZ et ZETTERSTROM (22)) en 1966 : HALVORSEN et GJESSING (32), WOOLF (93-95), NORDIO (66), SASS KORTSAK (77), JELIU (40), SCRIVER (81), et KOGUT (46), considéraient, en tout, environ 25 cas sur ce même sujet en Europe, Scandinavie et Amérique du Nord.

Parallèlement, LAROCHELLE (53) rapportait 29 cas vus entre 1954 et 1965, concernant des nourrissons avec atteinte hépatique sérieuse, aminoacidémie et acidurie augmentées. Leur particularité consistait en une "odeur caractéristique de méthionine", et l'évolution était rapidement fatale. L'hyperméthioninémie était à nouveau mise en évidence à la même époque par PERRY (68), GJESSING et HALVORSEN (26), SCRIVER (82,86) qui remarquaient son apparition à la phase aiguë de la tyrosinose.

Par ailleurs, un travail récent portant sur une famille de sept membres dont certains seraient atteints de la maladie, a été publié, en 1969, aux Indes par JAISWAL (38), relatant les premiers cas observés dans le continent Asiatique.

LOCALISATION.

Ainsi, la tyrosinose a été retrouvée en France, au Canada, aux Etats-Unis, au Japon, en Scandinavie, en Angleterre, en Italie et aux Indes. Depuis, LAROCHELLE (54) a publié l'étude de 37 cas, dont les précédents, qui ont été réunis en 11 ans. Leur particularité provient de leur origine : même région du Lac Saint-Jean, dans la province de Québec, ce qui a permis de souligner à nouveau le caractère héréditaire de la maladie. SCRIVER a rapporté 4 cas nouveaux au même endroit.

FREQUENCE.

Dans l'ensemble, une centaine de cas environ ont donc été décrits. Aujourd'hui, les observations canadiennes françaises atteignent la cinquantaine, et c'est donc le Québec qui présente la primeur de cette maladie.

M E T A B O L I S M E

= = = = =

DEFINITION.

Afin de mieux comprendre les données biologiques, il importe de préciser quelques notions concernant le métabolisme normal de la tyrosinose. La tyrosine ou para-hydroxy-phényl-alanine est un acide aminé aromatique essentiel en l'absence du précurseur, la phénylalanine. Son taux normal dans le plasma chez le nourrisson est de $0,98 \pm 0,38$ mg/100 ml, soit $5,4 \pm 2,1$ Moles/100 ml.

ANABOLISME.

La tyrosine peut être incorporée aux protéines en général. L'anabolisme dans la médullo-surrénale et le cerveau conduit à l'adrénaline et aux catécholamines. Au sein des mélanocytes, son oxydation aboutit aux pigments mélaniques ; et enfin, dans la glande thyroïde, elle constitue le précurseur de la thyroxine.

CATABOLISME NORMAL.

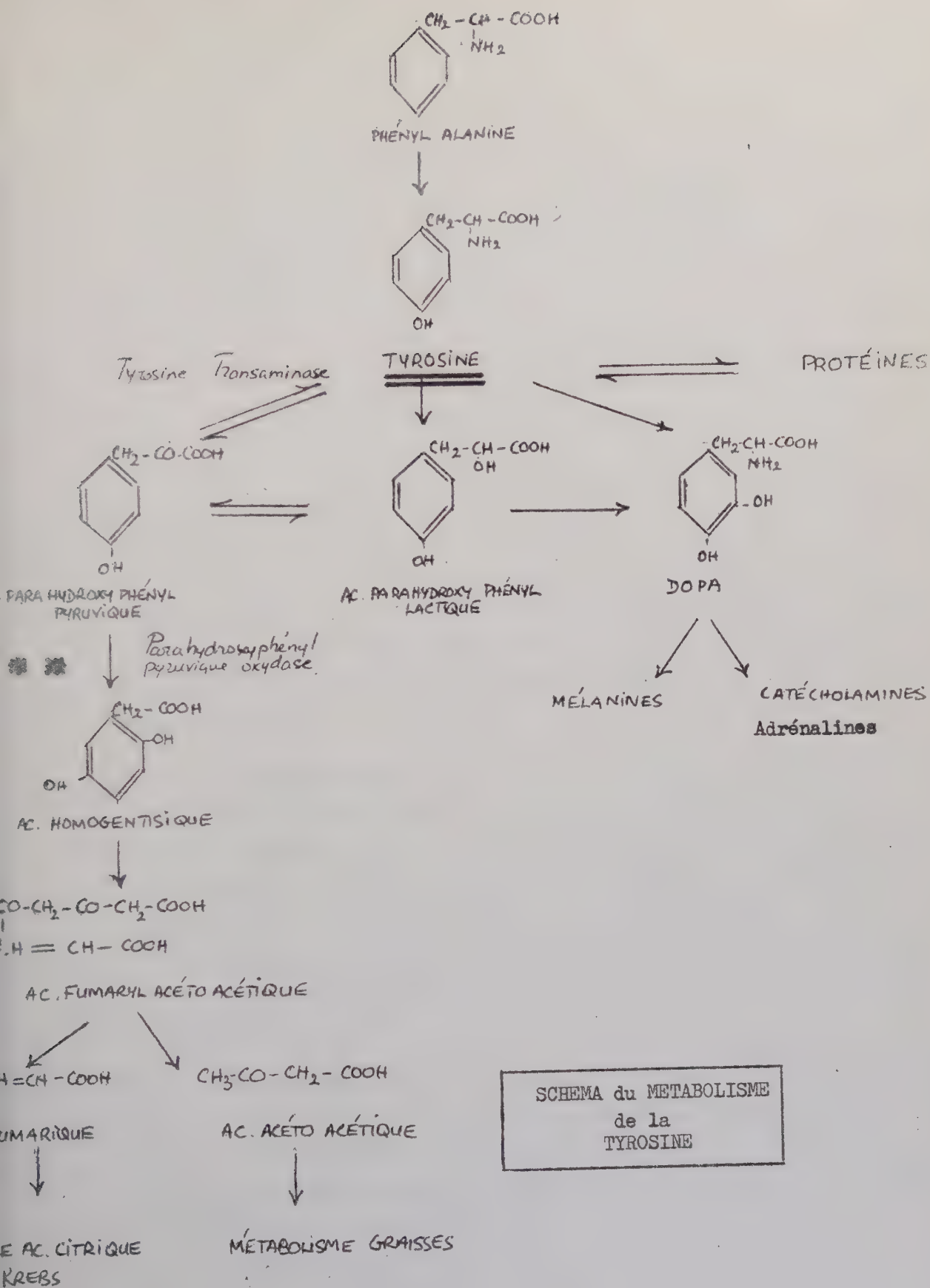
Mais c'est son catabolisme qui a de l'intérêt pour l'étude de la tyrosinose. Par une transamination, la tyrosine est transformée en acide para-hydroxy-phényl pyruvique sous l'effet de la tyrosine-transaminase dont le coenzyme est le phosphate de pyridoxal. Cette réaction a lieu surtout au niveau du foie et aussi au niveau des reins, cerveau, muscles, et l'enzyme y est situé au sein des mitochondries et de la fraction soluble du cytoplasme.

Puis, une oxydation modifie l'acide para-hydroxy-phényl-pyruvique en acide homogentisique. C'est la para-hydroxy-phényl-pyruvate oxydase, présente essentiellement dans le foie, qui catalyse la réaction. Elle est inhibée par son propre substrat, stimulée par la vitamine C par ailleurs nécessaire à son action.

L'ouverture du cycle sous l'effet de l'homogentinicase est à l'origine de l'acide maléyl-acéto-acétique qui subit une isomérisation d'où naît l'acide fumaryl-acéto-acétique. L'hydrolyse suivante scinde celui-ci en acide fumarique et acéto-acétique. Quant aux autres voies du catabolisme, elles ne sont que secondaires et n'agissent que sur la chaîne latérale.

CATABOLISME DANS LA TYROSINOSE.

Les modifications métaboliques dans la tyrosinose ont été établies d'après des études sur prélèvements hépatiques tant biopsiques que nécropsiques. C'est l'absence de para-hydroxy-phényl-pyruvate oxydase qui semble caractéristique d'après TANIGUSHI (90), SAKAÏ (74), GENTZ (22), LADU (51). Cependant, selon les deux derniers auteurs cités, le déficit peut n'être que partiel. Quant aux autres enzymes de la dégradation, ils ont fait l'objet de nouveaux travaux que nous considérerons plus loin.



G E N E T I Q U E
= = = = =

Le caractère héréditaire de la maladie a été soupçonné, en 1962, par BERNHEIM (6) et, en 1964, par FRITZELL (17), enfin lors de la première étude de LAROCHELLE (53), en 1965, rapportant d'un coup 29 cas dont 14 étaient familiaux. La même année, GENTZ et JAGENBURG (22) suggéraient que la tyrosinémie héréditaire était une maladie autosomique dans les deux sexes et sa fréquence maximum à l'âge de 10 mois avec espérance de vie variable.

C'est dans le même sens qu'en 1967, SCRIVER et LAROCHELLE (86) faisaient un nouveau bilan à la suite de la survenue de 4 autres cas l'année précédente : donc, 41 patients avaient été décrits dans la région Lac Saint-Jean-Saquenay, provenant de 29 familles. Compte tenu du taux des naissances d'alors, la fréquence de la tyrosinose était d'une sur 6.000 naissances, atteignant le niveau de la phényl-cétonurie. La même année, DALLAIRE et LABERGE (49) précisaient le taux des porteurs de tare soit 1 sur 20 à 1 sur 31.

En juin 1968, un nouveau bilan était rapporté par LAROCHELLE (55): 44 patients au total, y compris les cas précités depuis une décade. Les malades, 22 filles et 22 garçons, provenaient de 30 familles. Aucune consanguinité récente n'était observée, mais l'étude généalogique révélait l'existence d'un ancêtre commun.

Celui-ci, d'après LABERGE (50), serait Louis Gagné, né dans l'Orne en 1612, et marié à Marie Michel aussi née dans l'Orne. Ils s'établirent à Sainte-Anne de Beaupré en 1638. D'après l'auteur, Louis Gagné serait le porteur de la tare. Dans la même étude, le taux des porteurs de la tare était estimé à 1 sur 24 à 1 sur 41.

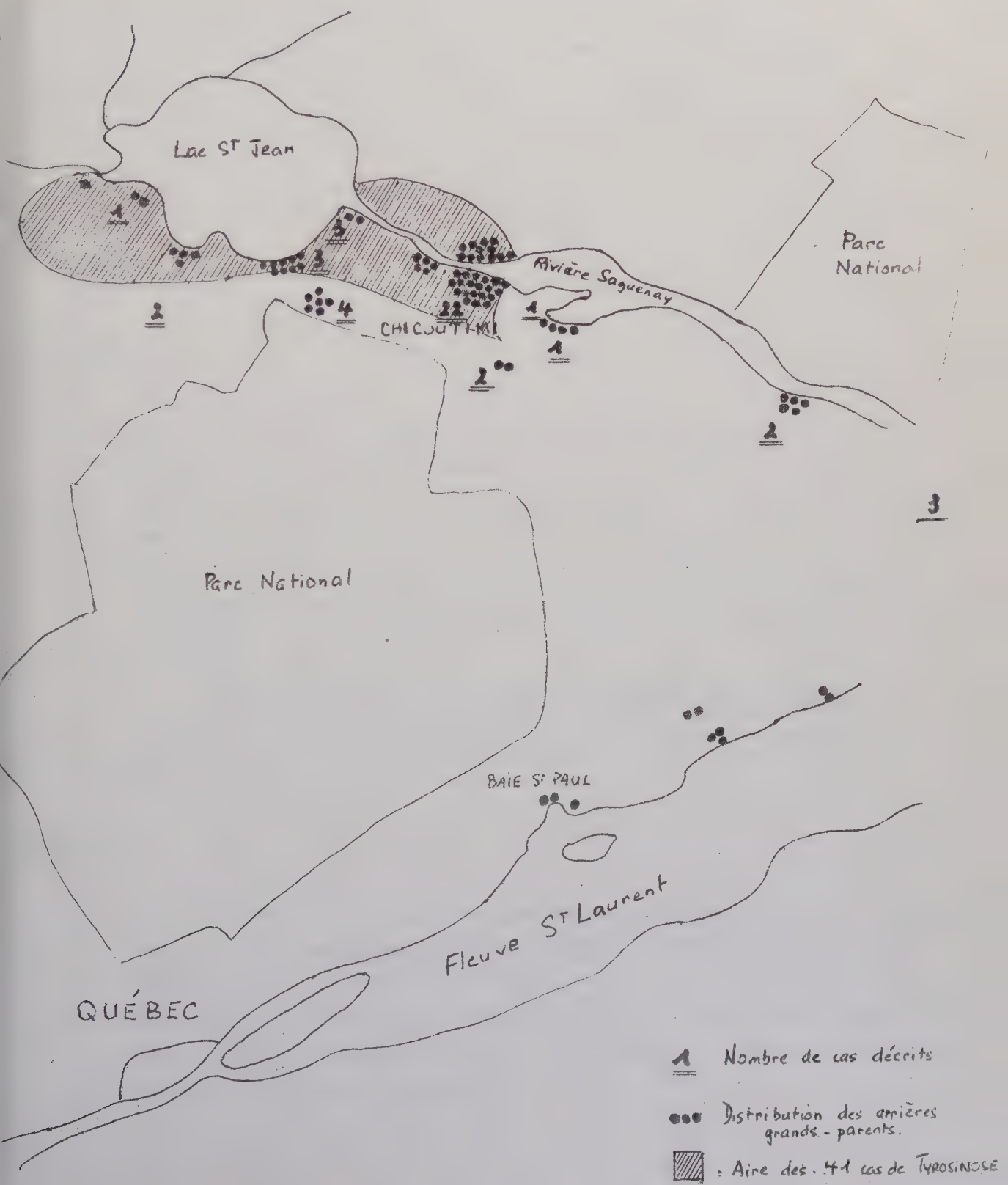
Quant aux parents des nourrissons malades, ils sont cliniquement normaux, et n'ont pas d'anomalie biologique avec une diète habituelle. Cependant, d'après GENTZ (23), l'épreuve de charge orale en tyrosine entraînerait chez certains d'entre eux une tyrosilurie élevée, et l'on pense actuellement se servir de cette méthode comme dépistage des hétérozygotes.

Ainsi, la tyrosinémie héréditaire est interprétée actuellement comme une maladie métabolique génétiquement déterminée.

*

RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE

D'APRÈS
LAROCHELLE
SCRIVER
LABERGE



C L I N I Q U E

= = = = =

ANTECEDENTS.

- - - - -

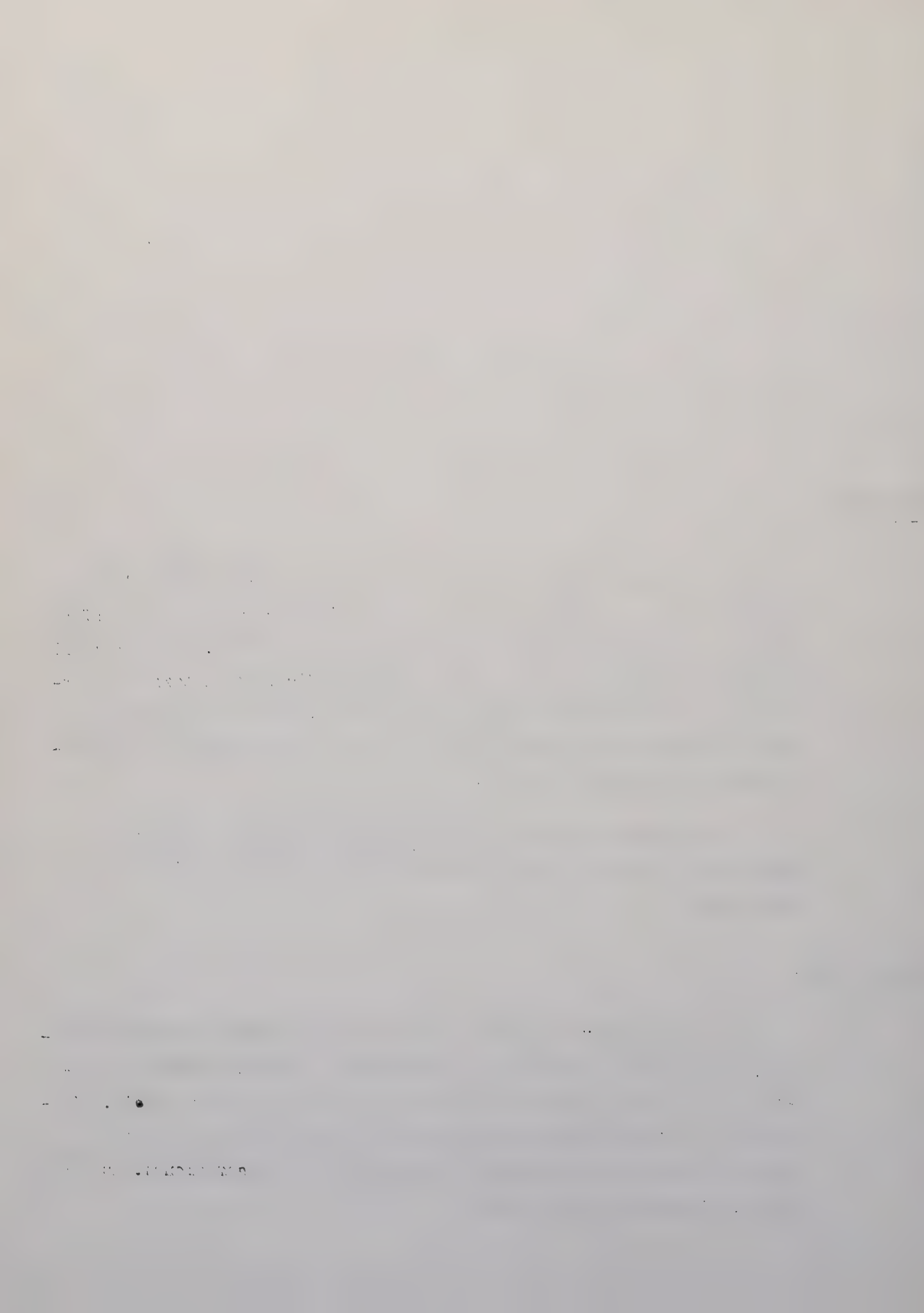
Sur le plan clinique, aucune manifestation particulière n'a été retrouvée lors de la grossesse, ni lors de l'accouchement, et les enfants naissent habituellement à terme. D'après LAROCHELLE (55), qui a entrepris une enquête auprès des mères, aucun facteur médicamenteux toxique ou infectieux n'a été retrouvé pendant la gestation. Après la naissance, il existe une période de latence pendant laquelle le développement staturo-pondéral suit le rythme normal.

Deux formes cliniques ont été distinguées selon le pays où la description a été faite. Elles peuvent être observées au sein de la même famille.

FORME AIGUE.

- - - - -

La forme aiguë est décrite surtout par les auteurs canadiens français. Les symptômes apparaissent, en général, à quelques semaines, parfois plus tôt une quinzaine de jours, ou plus tard à quelques mois. L'altération de l'état général se manifeste par une fièvre et des troubles du comportement avec irritabilité ou indifférence et ~~comolence~~ ^{somnolence}. Au stade ultime, l'enfant est vu en coma.



Dès l'abord, c'est le syndrome digestif qui domine le tableau avec anorexie, vomissements, diarrhée. A l'examen, on découvre une hépatomégalie importante, dure, tranchante, irrégulière. Elle est accompagnée d'une splénomégalie modérée et ferme, souvent de ballonnement abdominal avec ascite, d'oedème et d'ictère à un stade avancé.

Le syndrome hémorragique apparaît tôt avec, soit des manifestations cutanées et muqueuses, soit sous forme d'hématémèse, mœlena ou hématurie.

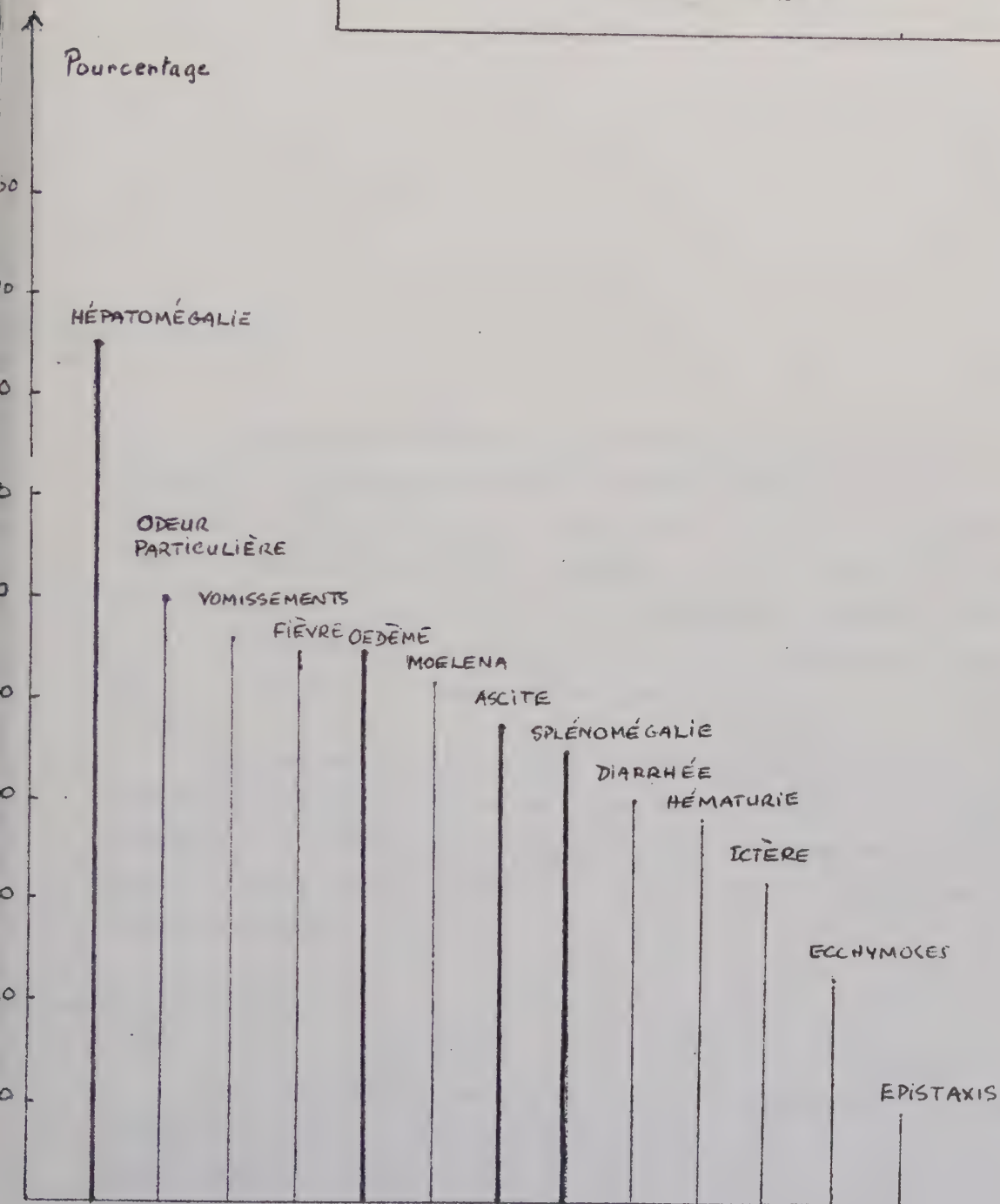
Enfin, l'odeur des urines et de la peau, comparable à celle du chou chez ces patients, peut motiver, parfois à elle seule, une consultation. L'évolution dans cette forme est fatale en quelques semaines ou quelques mois.

FORME CHRONIQUE.

Quant aux travaux scandinaves, ils donnent le plus souvent une description chronique de la maladie. Les manifestations sont moins marquées, et sont d'ordre digestif, rénal (tubulaire) et métabolique avec signes d'hypoglycémie et d'hypokaliémie. On observe aussi un ralentissement de la croissance et des signes de rachitisme.

L'évolution s'étend sur des années. GENTZ (22) et POINSO (71) ont même décrit des cas atteignant l'âge adulte où, apparemment, l'atteinte hépatique s'était stabilisée. C'est dans ces cas que la survenue d'un hépatome a été décrite par SAKAI (75), LELONG (57), SASS KORTSAK (78) et GENTZ (21). L'atteinte neuro-psychique, impossible à préciser dans les formes aiguës, étant donné le jeune âge, semble être absente chez le grand enfant. Cependant, bien que GENTZ (21) ait décrit un cas avec développement intellectuel normal, les autres de la même série avaient un Q.I. moyen de 70-80 et, dans un cas, une régression était survenue tardivement. Les malades de KOGUT (46) et SASS KORTSAK (78) présentaient la même arriération mentale.

FREQUENCE RELATIVE DES SIGNES CLINIQUES
DANS LA TYROSINEMIE
D'APRES
LAROCHELLE



E X A M E N S C O M P L E M E N T A I R E S = = = = =

CHROMATOGRAPHIE DU PLASMA. -----

L'exploration biochimique par chromatographie a montré une perturbation importante de nombreux acides aminés sériques. Les premiers à être altérés sont ceux de la tyrosine et de la phénylalanine atteignant 5 à 20 fois la normale d'après LAROCHELLE (55). Cependant, le plus souvent, la tyrosine serait augmentée de façon modérée et la phénylalanine normale. L'élévation de 3 à 15 fois plus que la normale de la leucine, isoleucine et valine est en rapport avec l'atteinte métabolique du foie.

Quant au degré d'élévation de la méthionine, il fera l'objet d'une discussion ultérieure, mais on peut dire dès maintenant qu'elle serait proportionnelle à la sévérité de la maladie et servirait d'indice pronostique. Dans le liquide céphalo-rachidien, la tyrosine et la méthionine seraient également augmentées.

CHROMATOGRAPHIE DES URINES. -----

La chromatographie des urines indique une hyperaminoacidurie massive et généralisée, parallèle à celle retrouvée dans le plasma. C'est l'acide para-hydroxy-phényl-lactique qui est le plus élevé, l'acide para-hydroxy-phényl-pyruvique et l'acide para-hydroxy-phényl acétique le sont moins.

La réaction au nitrosonaphtol met en évidence un taux élevé de tyrosine. D'après LAROCHELLE (55), la tyrosilurie, présente avant la symptomatologie clinique, est décelable quelques jours après la naissance. Elle est importante et, en général, massive ainsi que constante.

EPREUVES DE CHARGE.

Des épreuves de charge orale en acides aminés ont été pratiquées. Ainsi, SCRIVER (85) et TADA (89) ont montré que la charge en tyrosine entraînait une hypertyrosinémie élevée et prolongée et majorait la tyrosilurie. Après quelques mois de restriction diététique, avec résultats efficaces, l'épreuve provoquerait toujours une réponse anormale pour SCRIVER. Néanmoins, il est arrivé à PARTINGTON (67) et GAULT (19) d'obtenir une réponse normale. Des épreuves de charge en phénylalanine et acide para-hydroxy-phényl-pyruvique ont augmenté fortement tyrosinémie et tyrosilurie.

EXPLORATION HEMATOLOGIQUE.

Par ailleurs, sur le plan hématologique, une anémie modérée normochrome a été décrite par différents auteurs : PARTINGTON (67), SASS KORTSAK, et LAROCHELLE (55). Celui-ci a trouvé des valeurs moyennes d'hémoglobine, situées entre 4 et 8 g. Il a aussi noté une hyperleucocytose de 10.000 à 40.000 avec polynucléose et lymphocytose.

L'étude de la coagulation a montré, outre une hypo-plaquetdose modérée, un temps de saignement normal, une diminution importante du temps de prothrombine et des différents facteurs du complexe dont la proaccélérine. Ces signes sont très fréquents d'après LAROCHELLE, et souvent le temps de prothrombine est inférieur à 40 %. Non corrigible par l'injection parentérale de vitamine K₁, il est en rapport avec la perturbation de la fonction hépatique. Cet examen est très important car il est net dès le début de la maladie et d'une façon constante.

EXPLORATION HEPATIQUE.

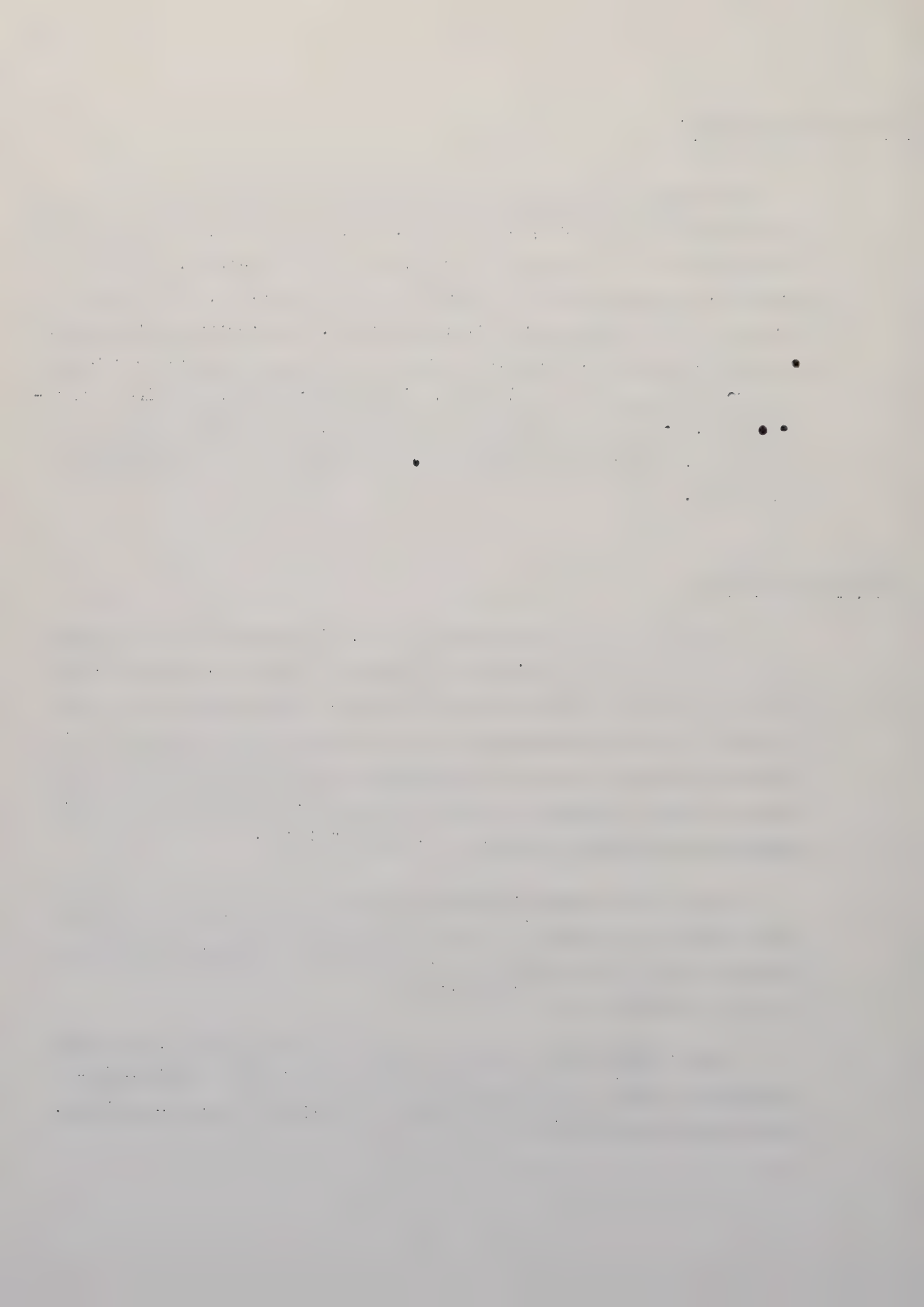
L'exploration hépatique met en évidence l'atteinte globale. La fonction excréto-biliaire est peu perturbée. La bilirubine totale est inférieure à 10 mg/100 ml et l'augmentation frappe les deux bilirubines, directe et indirecte. Les phosphatases alcalines sont peu augmentées, soit environ 20 - 36 cl. Et le cholestérol total est normal. Les fonctions métaboliques sont plus nettes ; et, outre la perturbation des acides aminés, des tests de la coagulation et de la glycémie, l'électrophorèse des protéines est pathologique, portant sur albumine et globulines. Le cholestérol estérifié est diminué. L'ammoniémie est assez souvent augmentée ; les transaminases le sont peu.

AUTRES PERTURBATIONS.

D'autres anomalies ont été signalées. L'abaissement de la glycémie pouvant aller parfois jusqu'à une hypoglycémie sévère est, peut-être, due à l'altération de la néoglycogénèse hépatique. L'hypokaliémie a été aussi observée. D'autres perturbations telles que celles portant sur les électrolytes, les ions Ca et Ph, et l'équilibre acidobasique ne semblent pas avoir la moindre constance au sein de la maladie. SASS KORTSAK a noté une diminution de la céruloplasmine et une hypercuprémie.

Sur le plan urinaire, quelques cas de glycosurie vraie ont été observés ainsi que fructosurie et galactosurie. Une protéinurie, une hyperkaliurie et une hyperphosphaturie avec un défaut d'acidification marquent l'atteinte tubulaire dans l'évolution.

Enfin, GENTZ (24) , dans une étude de 6 cas évoquant cliniquement la prophyrie aiguë, a remarqué une augmentation d'acide Δ amino-lévu-
linique dans les urines, dans le plasma et le liquide céphalo-rachidien.



A N A T O M O - P A T H O L O G I E

= = = = = = = = = = = = = = =

VUE D'ENSEMBLE.

L'aspect anatomo-pathologique a été analysé avec précision par différents auteurs : LAROCHELLE (55), FRITZELL (17), PARTINGTON (57), PERRY (68), DONOHUE (12). D'abord, le squelette peut présenter des déformations caractéristiques du rachitisme avec des épiphyses élargies, costo-chondrales, ou cypho-scoliose. Il existe parfois des hémorragies gastro-intestinales. L'examen du coeur, poumons, intestins, glandes endocrines n'a pas présenté de constance à travers les descriptions. Celles qui concernent le cerveau sont rares et, d'après DONOHUE, des dégénérescences spongieuses associées à différents degrés de gliose auraient existé dans trois cas. Cependant, les organes constamment touchés sont le foie, le rein, le pancréas.

LE FOIE.

MACROSCOPIE.

C'est le foie qui est le plus atteint et qui présente les altérations les plus constantes et intenses.

L'examen macroscopique montre une augmentation de volume plus ou moins franche, souvent assez modérée, une consistance ferme avec une surface pâle et irrégulière. On peut déjà noter des nodules de la taille d'un

millimètre et pouvant atteindre, plus tard, quelques centimètres sous la capsule, qui semblent plus mous, à la loupe, que le reste du parenchyme.

MICROSCOPIE.

Microscopiquement, les lésions sont constamment caractérisées par une fibrose, un infiltrat inflammatoire et une altération cellulaire. Dans l'ensemble, l'architecture du parenchyme est conservée. La fibrose est constante, intense, diffuse, intra et extra lobulaire. L'infiltrat inflammatoire peut être modérément étendu ou plus sévère et polymorphe.

Au début de l'évolution, la fibrose et l'infiltration inflammatoire ne réalisent pas de nodules et constituent des formes intermédiaires entre hépatite et cirrhose, ce qui explique notamment le manque de précision des premières descriptions. La dégénérescence cellulaire varie depuis la stéatose, dégénérescence vacuolaire progressive, jusqu'à la pycnose, et elle s'étend de façon diffuse. La stase biliaire, notée par l'existence de pigments, n'est pas constante. Déjà, les foyers nodulaires macroscopiques sont identifiés comme des nodules composés d'hépatocytes très vacuolaires, avec stéatose terminale. Mais ensuite, à un stade plus tardif, l'aspect nodulaire est franc avec des îlots de régénération typiques, et encore plus tard peut y survenir une dégénérescence maligne.

E REIN.

MACROSCOPIE.

L'atteinte du rein est aussi constante. Macroscopiquement, ils peuvent être plus gros que le volume normal, éventuellement plusieurs fois, avec, sous une capsule tendue, un parenchyme plus mou qu'habituellement, ne montrant pas, à la coupe, d'organisation structurale évidente.

MICROSCOPIE.

A l'examen histologique, outre l'oedème interstitiel, le caractère net est la dilatation d'un grand nombre de nodules, surtout proximaux avec, généralement à un certain stade, une altération de l'épithélium tubulaire vers la dégénérescence. Ces anomalies peuvent correspondre à des descriptions d'atteinte congénitale primitive, ou être secondaires aux troubles métaboliques d'après LAROCHELLE (55).

E PANCREAS.

Enfin, le pancréas est moins typiquement altéré. Macroscopiquement sans spécificité, une hypertrophie des îlots de Langerhans est découverte à la microscopie, plus ou moins importante, elle peut parfois être douteuse.

En conclusion, l'aspect anatomo-pathologique est la cirrhose congénitale. Mais ce stade typique n'est pas toujours atteint en raison de l'évolutivité rapide des cas aigus : et, néanmoins, une altération hépatique importante demeure constante dans ces cas.

D I A G N O S T I C

= = = = =

PISTAGE.

- - - -

INTERET.

Ainsi, cette maladie, par sa fréquence relativement grande dans le Québec, et par sa gravité certaine frappant mortellement l'enfant, a fait l'objet de projets de dépistages systématiques.

D'une part, les familles à haut risque, c'est-à-dire où un membre a déjà été reconnu porteur de la maladie, doivent être surveillées afin d'identifier de nouveaux cas éventuels dès la naissance. D'autre part, des dépistages généraux peuvent être appliqués sur une large échelle grâce à des examens complémentaires assez simples.

METHODE.

Ces examens sont de deux ordres. D'abord, le test au nitrosonaphtol et la réaction de Millon mettent en évidence la tyrosilurie. Il faut noter là que, d'après PARTINGTON, cette dernière réaction (Millon) est peu satisfaisante car elle est parfois négative quand il existe de nettes quantités dans les urines (chromatographie). Ensuite, les dosages plasmatiques sont obtenus par chromatographie et spectrofluorométrie. Ils décèlent l'hypertyrosinémie, par ailleurs plutôt modérée (5 = 10 mg/100 ml).

APPLICATION.

C'est précisément par ce dernier moyen qu'ont récemment débuté les dépistages systématiques dans la province de Québec. Plusieurs cas ont déjà été découverts de cette manière.

Dans d'autres pays qui ont appliqué des méthodes de dépistage des maladies métaboliques, aucun cas de tyrosinose n'a été décelé de cette manière jusqu'à présent. Cependant, lors d'enquêtes systématiques dans le Nord de la France, FONTAINE (16) a pu mettre en évidence, par la chromatographie unidimensionnelle sur papier, 51 cas d'hypertyrosinémie sur 8.433 enfants testés, de juin à décembre 1969. Et c'est seulement chez 4 d'entre eux qu'on a pu parler d'hypertyrosinémie transitoire.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL AVEC L'HYPERTYROSINEMIE TRANSITOIRE.DEFINITION.

Le diagnostic qui pose le plus de problèmes est la distinction entre l'hypertyrosinémie transitoire et la tyrosinémie héréditaire. L'hypertyrosinémie transitoire, définie en 1939 par LEVINE (59) est très courante. Elle a été observée chez les prématurés (30 %) et chez les nouveaux nés à terme (10 %) surtout chez ceux qui avaient reçu une ration protidique élevée (5 g/Kg/jour). Elle serait due à une inactivité transitoire de la parahydroxy-pyruvate oxydase qui semble être en rapport avec une diminution de l'enzyme durant la vie foetale d'après KRETCHMER, une inhibition néonatale et une augmentation de substrat, avec diminution relative de vitamine C.

CARACTERES CLINIQUES ET PARACLINIQUES.

Cliniquement, aucune manifestation pathologique n'a été décrite dans l'hypertyrosinémie transitoire (BLOXHAM (8), WOOLF (94), BREMER (9), LEVY (60)), mis à part un certain degré de somnolence décrit par SCRIVER. Biologiquement,

l'hypertyrosinémie transitoire est caractérisée par une tyrosilurie massive, et par une tyrosinémie très élevée atteignant 40. 50 mg/100 ml, qui sont constantes, ainsi qu'une augmentation de l'excrétion de phénylalanine et l'existence de p.tyramine et d'acide 5 hydroxy-indolyl-acétique parfois retrouvés.

EVOLUTION.

L'évolution spontanée est non seulement favorable avec régression complète de quelques semaines à quelques mois (WOOLF (94), BERRY (7), WAIGMAN, KOMROVER (47)) mais n'a pas de répercussion staturo-pondérale ni neuropsychique démontrée (MENKES et AVERY (63)).

Enfin sur le plan thérapeutique, elle est caractérisée par sa réponse nette à l'acide ascorbique. Une seule dose parentérale de 50 à 100 mg de vitamine C abaisse souvent la tyrosinémie à la normale et la tyrosilurie disparaît parfois en 24 heure d'après LIGHT, sauf dans les cas d'un apport protéique important pour des prématurités franches (AVERY, 3). Ainsi, la prévention est réalisée par l'adjonction systématique de vitamine C (100 mg per os) à l'alimentation, selon BARBESIER (5).

T R A I T E M E N T

= = = = =

PRINCIPE.

Les essais thérapeutiques tentés pour la tyrosinose ont été basés sur l'interprétation pathogénique selon laquelle l'hypertyrosinémie serait due à un défaut primitif enzymatique, et les métabolites de la tyrosinose seraient toxiques pour les parenchymes hépatique et rénal, entraînant les manifestations cliniques connues. Les seuls moyens de réduire tyrosine, phénylalanine et leurs métabolites consistent dans la diminution de l'apport exogène alimentaire. Les essais de réduction par la vitamine C d'abord tentés se sont révélés infructueux (SCRIVER et LAROCHELLE).

MOYENS THERAPEUTIQUES.

Pratiquement, l'administration du régime est plus facile depuis qu'il existe des produits commercialisés. Ils sont de différents types. La compagnie MEAD JOHNSON produit le 3200 AB pauvre en phényl alanine et tyrosine. Du même type, existent également sur le marché, l'hydrolysate de caséine Glaxo et l'albumaid AFA Tyrosine de Scient. Hosp. Supplies.

Dans le deuxième groupe de produits, la diminution de la méthionine s'ajoute à celle des autres éléments, et ce produit est vendu sous forme de 3200 K par Mead Johnson et mixture LPTM par Trufood.

Ceux qui sont exclusivement pauvres en méthionine sont Albumaid X Meth, laits à base de soja.

L'apport quotidien de ces aliments est ajusté en fonction des dosages biologiques tyrosinémie, tyrosilurie, méthioninémie. Actuellement, on tend à utiliser un produit pauvre en phénylalanine et tyrosine et un lait de soja à cause de la facilité d'application. L'administration de phénylalanine et de tyrosine varie entre 25 et 50 mg par acide aminé afin de maintenir les taux plasmatiques entre 2 et 4 mg/100 pour la tyrosine et 2 mg pour la méthionine.

Outre ces produits qui constituent la base du traitement, le régime est aussi composé de graisses, hydrates de carbone, vitamines et sels minéraux. Dès que les taux des acides aminés sériques atteignent la normale, et selon la tolérance du nourrisson, des éléments naturels sont ajoutés au fur et à mesure de la croissance, soit lait de femme, farines, de maïs surtout, biscuits, légumes verts, fruits.

RESULTATS.

L'effet de la thérapeutique varie selon les cas, de quelques jours à quelques semaines et s'observe d'abord sur les résultats biochimiques. Ceux-ci montrent une amélioration de la tyrosinémie, et parfois, de la méthioninémie, moins rapidement. Les urines ne contiennent plus de tyrosine ; et la fonction rénale tubulaire de réabsorption s'améliore jusqu'à se normaliser.

Cliniquement, de nombreux auteurs (GENTZ, HALVORSEN, ARONSON (1,2), TADA (89), SASS KORTSAK) rapportent un changement radical objectivé par la diminution de l'hépatomégalie, la disparition du rachitisme, et la reprise de la croissance. C'est surtout dans la forme chronique que le

régime est aussi efficace, permettant des survies de plus d'un an, alors que d'autres nourrissons ont, actuellement, un développement normal.

Par contre, dans la forme aiguë observée justement au Canada français, les résultats sont beaucoup moins bons. D'après les travaux de LAROCHELLE (55), sur 47 cas seuls 5 cas ont survécu. Par ailleurs, la mort survient toujours malgré l'amélioration clinique du début et la continuité de l'amélioration biologique.

*

C O N C L U S I O N

= = = = =

Il ressort de cette étude quelques points pratiques. L'importance de détecter tôt la maladie semble évidente. En effet, le régime doit être imposé avant les atteintes organiques, et l'idéal serait de le faire dès l'apparition de l'hypertyrosinémie et tyrosilurie. Dans ce but, des dépistages systématiques dans les zones à haute incidence comme le Québec, commencent à être appliqués. Par ailleurs, quand aux familles où des porteurs de la tare ont été notés, la connaissance de la génétique permet de les informer des risques d'avoir d'autres enfants atteints.

Cependant, si la diététique constitue la base du traitement et a déjà fourni des résultats très encourageants grâce aux études métaboliques et génétiques, elle semble moins efficace dans la forme aiguë précoce ; et, peut-être, est-ce en révisant les notions pathogéniques déjà acquises que l'on pourra envisager une action intéressante dans ces cas. C'est notamment sous l'angle de l'hyperméthioninémie observée dans les cas cliniques mentionnés au début de ce travail, remarquée et interprétée par quelques auteurs que l'on se propose ici d'envisager la pathogénie et, peut-être, d'autres issues thérapeutiques.

* * *

T R O I S I E M E P A R T I E

*

D I S C U S S I O N

sur

L' H Y P E R M E T H I O N I N E M I E

* * *

- Hyperméthioninémie dans le cas cité.
- Incidence de l'hyperméthioninémie.
- Interprétation.
- Mode d'action.
- Thérapeutique.

*

L'HYPERMETHIONINEMIE

DANS LE CAS CITE

= = = = =

Le problème de l'hyperméthioninémie a attiré particulièrement l'attention lors de l'évolution clinique du nourrisson que nous avons exposée auparavant.

PREMIERE PHASE.

A l'arrivée, le nourrisson présentait une hyperméthioninémie à 104,20 μ Moles/100 ml, soit une augmentation importante par rapport à la normale (1,34 - 3,69 μ Moles/100 ml au même laboratoire).

Pendant la première phase de l'évolution, le taux plasmatique de la méthionine a baissé progressivement jusqu'à un minimum de 27,47 μ Moles/100 ml. Le régime avait d'abord débuté par une dose de méthionine à 95 mg/Kg, et a diminué peu à peu pour atteindre le niveau bas de 28 mg/Kg la veille du jour où le minimum de la méthionine a été atteint. A l'inverse, la tyrosine et la phénylalanine de la diète étaient augmentées de 41,8 mg/Kg à 125 mg/Kg à la fin de cette période.

Pendant les trois premiers jours, aucun apport supplémentaire d'adénine n'a été donné. Celui de la méthionine était passé de 95 mg/Kg à 58 mg/Kg ; et le taux sanguin de cet acide aminé a justement été stable.

Ce n'est qu'après l'introduction alimentaire de l'adénine que la méthioninémie a diminué. L'adénine a été fournie à la dose de 30 mg/Kg, puis de 48 mg/Kg deux jours après, et de 96 mg/Kg à partir du dernier jour de cette première période.

Cliniquement, l'état général est demeuré satisfaisant avec un cri net. Les signes physiques ne se sont pas aggravés. Le poids, d'abord stable, a augmenté légèrement de 500 g à la fin de cette période.

DEUXIEME PHASE.

La méthioninémie, basse le premier jour, est demeurée aux environs de 30 μ Moles/100 ml pendant quelques jours, s'est dirigée vers 40 μ Moles/100 ml au milieu de cette première période pour atteindre le minimum de 18,64 μ Moles à la fin.

La dose alimentaire de méthionine a alors oscillé entre 30 à 50 mg/Kg à peu près. L'augmentation de l'acide aminé au milieu de cette phase a été privée d'une très légère augmentation de son taux plasmatique pendant la même durée. La tyrosine et la phénylalanine alimentaires, d'abord aux alentours de 80 à 90 mg/Kg, ont diminué peu à peu vers 50 mg/Kg, et 30 mg/Kg le dernier jour de cette période.

L'adénine, augmentée à 96 mg/Kg au début, a été fournie à la même dose par la suite.

Sur le plan clinique, le début de cette deuxième phase a été marqué par une aggravation brutale : augmentation de l'hépatomégalie, du volume abdominal ; altération franche de l'état général. Puis, celui-ci s'est amélioré tandis que les signes cliniques étaient stables. A noter que l'aggravation transitoire au milieu de cette période n'a pas été suivie d'un changement particulier au niveau de la méthioninémie. Mais cet état grave a persisté avec anorexie vers la fin, puis vomissements. Le poids, durant l'ensemble de la période, a probablement augmenté du fait de l'ascite.

ISIEME PHASE.

L'augmentation de la méthioninémie, durant la troisième phase, a été nette (51,02 μ Moles/100 ml), mais n'a pas atteint le taux du début.

La méthionine alimentaire n'a dépassé 45 mg/Kg qu'une seule fois (68 mg/Kg). Pour des doses équivalentes et au début de l'hospitalisation, la méthioninémie n'était pas de 46,91 μ Moles, mais de 87,87 μ Moles/100 ml. Les derniers jours, la méthionine absorbée était très basse, légèrement supérieure à 10 mg/Kg, et la méthioninémie, par contre, notable vers 50 μ Moles/Kg.

Cliniquement, l'état général était alors alarmant avec aggravation sur les plans respiratoire, biologique et digestif avec augmentation de l'ascite et de l'hépatomégalie.

CONCLUSION.

Ainsi, l'hyperméthioninémie était très nette dans cette forme sévère de la maladie qui a évolué rapidement. Majeure à l'arrivée, elle a diminué quand la dose de méthionine ingérée a été peu à peu réduite. Enfin, l'hyperméthioninémie s'est accrue à la phase finale alors que la dose absorbée était devenue très faible.

Quant au rôle de l'adénine, il est difficile de conclure. Cependant, il faut noter qu'avant son administration, la méthioninémie n'avait pas diminué alors que la restriction en méthionine et tyrosine était instaurée.

Dans l'ensemble, la restriction alimentaire de phénylalanine, tyrosine et méthionine, et, d'autre part, l'administration d'adénine ont eu un effet certain sur la méthioninémie ; mais l'évolution fatale de la maladie n'a pas été enrayée.

I N C I D E N C E

= = = = = = = =

PREMIERES DESCRIPTIONS.

En fait, le problème de l'hyperméthioninémie est connu dans la tyrosinémie héréditaire depuis longtemps et ne constitue pas un nouveau signe dans cette maladie. Dès la première description qui en a été faite, c'est-à-dire celle de BABER (4) en 1956, la haute excrétion urinaire de méthionine était déjà citée.

En 1958, SMITH (88) et JEPSON (41) observaient un cas semblable avec atteinte hépatique et rénale, où l'odeur désagréable dégagée existait avec la présence de grandes quantités de méthionine et de tyrosine dans les urines. L'année suivante, l'étude de SAKAI (75) ajoutait à ceci une augmentation sanguine de l'acide aminé d'ailleurs transitoire, s'accompagnait d'une forte excrétion urinaire du même produit et que ces anomalies avaient lieu au cours d'un épisode aigu.

Des cas similaires étaient rapportés la même année par SASS KORTSAK (76) ; et GREENBERG (27) décrivait plusieurs nourrissons avec hyperméthioninémie et odeur particulière au sein du même tableau fait de cirrhose, hypertyrosinémie, tyrosilurie. En 1965, PERRY (68) faisait part d'observations identiques.

REMIERES INTERPRETATIONS DE GJESSING et HALVORSEN. -----

C'est en 1965 que GJESSING et HALVORSEN (26), dépassant le stade de la description parallèle de l'indice biologique et de la maladie, ont souligné l'importance de l'hyperméthioninémie au cours de l'évolution de la tyrosinémie héréditaire et ont supposé une relation de cause à effet entre les deux.

De leurs deux malades atteintes, des soeurs, l'une avait une méthioninémie deux à trois fois plus élevée que la tyrosinémie et est décédée à 3 mois, tandis que l'autre, dont l'état s'est stabilisé à un an, avait une méthioninémie normale bien que sa tyrosinémie soit élevée. GJESSING et HALVORSEN allaient jusqu'à conclure que l'hyperméthioninémie caractérisait un stade aigu de la tyrosinémie héréditaire ou le stade précédant la mort, où la fonction hépatique était sévèrement perturbée, et qu'elle était absente dans les cas chroniques.

DE LAROCHELLE. -----

A la même époque, LAROCHELLE (53), reprenant certaines études antérieures remontant à 1954, concluait que ce qui avait été décrit puis interprété comme des troubles du métabolisme de la méthionine constituait, en fait, des cas de tyrosinose. C'est dire combien l'hyperméthioninémie représente un facteur biologique dont l'élévation peut être prépondérante sur les autres perturbations des acides aminés sanguins.

Enfin, en faisant le bilan de 29 cas de nourrissons étudiés jusqu'alors, l'auteur notait l'évolution clinique rapidement fatale, l'odeur caractéristique de méthionine et l'atteinte profonde de la fonction hépatique.

En 1966, SCRIVER (82) constatait aussi l'hyperméthioninémie dans un seul cas de mort à 3 mois et non dans les deux autres où la fonction hépatique était peu touchée.

IMPORTANCE DE L'HYPERMETHIONINEMIE.

Poursuivant ces observations et ces tentatives d'interprétation, les auteurs ont soulevé de nombreuses hypothèses concernant l'origine et les conséquences de l'hyperméthioninémie que l'on examinera plus en détail par la suite.

Envisagée comme conséquence de la tyrosinémie ou de l'atteinte hépatique, l'hyperméthioninémie a aussi été considérée par certains auteurs dont PERRY (69) comme la cause éventuelle de la maladie. En effet, le tout premier symptôme constaté par la mère dont le premier enfant était mort, chez les deux autres, était une odeur caractéristique de chou, imprégnant le corps, les vêtements et les urines, et cette odeur était semblable à celle d'un flacon de méthionine. (En fait, c'est le céto-acide de la méthionine qui en est responsable.)

C'est donc grâce à tous ces travaux que, lors de la surveillance et des soins du nourrisson dont l'observation est rapportée ci-dessus, qu'une attention particulière a été fixée sur l'hyperméthioninémie et ses conséquences dans la tyrosinémie héréditaire. Encore fallait-il l'interpréter avec soin dans une perspective thérapeutique éventuelle.

I N T E R P R E T A T I O N

= = = = =

PRIMAIRE DE L'INSUFFISANCE HEPATIQUE.

Lorsque l'hyperméthioninémie a attiré l'attention des auteurs préoccupés par la tyrosinémie héréditaire, la première interprétation venue à l'esprit a été qu'elle soit la conséquence de l'atteinte hépatique.

En effet, dans tous les cas de tyrosinémie héréditaire avec évolution alarmante, la cirrhose ou l'insuffisance hépatique sévère font partie du tableau clinique. Et, ainsi qu'il a été dit précédemment, les pics d'hyperméthioninémie se produisaient lors de la phase aiguë de l'évolution (LAROCHELLE, 53). Par ailleurs, les nourrissons dont l'évolution prenait le mode chronique ne présentaient pas d'hyperméthioninémie (GJESSING et HALVORSEN 26, SCRIVER et LAROCHELLE, 86).

Cette hypothèse a été renforcée par d'autres arguments. D'après SCRIVER (80), l'incidence de l'hyperthioninémie dans l'hépatite virale en pleine évolution est tout de même significative : sur 24 enfants souffrant d'hépatite infectieuse, 5 d'entre eux présentaient une augmentation de la méthioninémie alors qu'ils étaient à un stade aigu et 2 de ceux-ci n'ont plus montré d'hyperméthioninémie lors de la convalescence.

Par ailleurs, selon les travaux de KINSELL (42), des adultes ayant une atteinte hépatique sévère ne métabolisent pas normalement la méthionine

et ont une augmentation de sa concentration sanguine. Les adultes convalescents d'une hépatite aiguë ou d'une cirrhose, par contre, n'en ont pas.

MILLER (65) rappelle que, chez les mammifères, le foie est l'organe le plus important pour l'oxydation de la méthionine et aussi des autres acides aminés essentiels. Or, chez les patients atteints de tyrosinose et ayant une hyperméthioninémie, on observe une augmentation de la concentration plasmatique des autres acides aminés essentiels, mis à part leucine, isoleucine et valine. L'hyperméthioninémie apparaît comme due, avant tout, à un manque sévère de tissu hépatique.

C'est le même sens qu'accorde CUSWORTH (11) après l'étude de deux cas d' "hépatite néonatale". Dans le premier, l'atteinte est sévère et se termine par la mort à 6 mois. Or, les épreuves fonctionnelles hépatiques étaient très perturbées et méthioninémie et méthioninurie fortement augmentées. A l'autopsie, la cirrhose du foie était évidente. Dans le deuxième cas, à 2,5 mois, par contre, l'hyperméthioninémie moins marquée était isolée sans sécrétion urinaire, et la fonction hépatique moins perturbée. Après une diète pauvre en méthionine, une aggravation clinique a d'abord été constatée puis suivie d'une rémission ; la méthioninémie devenait normale à 4 mois ; la tyrosinémie était encore bien augmentée tandis que l'hépatomégalie disparaissait à 18 mois.

Pour SCRIVER et LAROCHELLE (86), un autre argument résidait dans le fait que l'aminoacidémie et l'aminoacidurie sont globales bien que la méthionine soit prédominante, et d'autre part, l'insuffisance hépatique n'est sévère que dans ces cas de tyrosinose où l'hyperthioninémie est prépondérante.

Cette hypothèse était aussi celle de FRITZELL et JAGENBURG (17) : dans le cas qu'il rapporte, à 5 mois l'augmentation de l'excrétion urinaire et du niveau sanguin de la méthionine était grande bien que les tests de fonction hépatique soient à peine altérés. C'est la palpation d'un nodule hépatique avant cet âge qui a fait supposer que le processus nécrotique

hépatique existait avant 5 mois, et qu'ainsi l'hyperméthioninémie était apparue après un début d'atteinte hépatique. Par ailleurs, des travaux antérieurs de KIRSNER (43) et SCHREIER (79), rapportés par FRITZELL, amenaient à penser que le niveau élevé de la méthionine semblait être le signe le plus compatible d'une nécrose hépatique aiguë.

D'autres auteurs, dont PARTINGTON (67) se sont aussi ralliés à cette opinion ; et il a donc semblé clair alors que l'hyperméthioninémie était secondaire à l'atteinte hépatique caractérisant la tyrosinose et dont on ignorait l'origine.

PRIMAIRE DU TROUBLE METABOLIQUE DE LA TYROSINE.

JUSTIFICATION.

L'unité des observations est parvenue lorsque le trouble du métabolisme de la tyrosine a été entrevu comme l'origine de l'atteinte hépatique, toujours supposée cause de l'hyperméthioninémie.

Comme il a été indiqué plus haut, l'ensemble de la pathologie a été attribué au déficit en para-hydroxy-pyruvate-oxydase retrouvé par de nombreux expérimentateurs. Le défaut génétique entraînerait l'altération enzymatique et, conséquemment, l'atteinte hépatique, puis l'hyperméthioninémie. C'est notamment ce qu'ont conclu FRITZELL et JAGENBURG (17).

SCRIVER et LAROCHELLE ont opté dans le même sens après leurs observations où l'hyperméthioninémie apparaissait après l'hypertyrosinémie et tyrosilurie. Ainsi, le déficit en para-hydroxy-phényl-pyruvate-oxydase expliquait facilement tyrosilurie et hypertyrosinémie, prédominant largement sur les autres acides aminés.

En faveur de cette cause unique apparaissaient à la fois l'expérience de GENTIL et HALVORSEN qui démontraient l'aggravation de l'atteinte tubulaire après une épreuve de charge en tyrosine ; et surtout l'efficacité clinique et biologique d'une diète pauvre en phénylalanine et tyrosine.

TATION.

Cependant tout ceci, bien que séduisant, a été mis en doute par plusieurs constatations. D'abord, la spécificité même du déficit en para-hydroxy-phényl-pyruvate-oxydase a été ébranlée par les travaux de GENTZ (22) et LADU (51) qui ont noté que le déficit pouvait n'être que partiel, puis surtout par ceux de GAULL (18) dont l'analyse dans deux cas de tyrosinémie héréditaire avec hyperméthioninémie, a révélé une nette diminution de l'activité de la tyrosine transaminase et de la phénylalanine hydroxylase ainsi que des enzymes de la transulfuration de la méthionine : cystathionine synthéase et enzyme d'activation de la méthionine. Surtout, ce qui est fondamental dans un des cas de HARRIES et un cas de GAULL, un régime pauvre en tyrosine et méthionine a permis une survie et une normalisation biochimique stables résistant aux épreuves de charge en phénylalanine (HARRIES) et en méthionine (GAULL). Ceci permet de croire que l'inhibition enzymatique au niveau de la para-hydroxy-alanine oxydase n'est pas définitive et peut être levée.

Ensuite, l'hypertyrosinémie néonatale et transitoire semblait, même prolongée, être sans effet pathologique. Sa bénignité semble évidente aussi bien dans l'immédiat d'après SCRIVER qui n'a observé qu'une tendance à la somnolence, et d'après BLOXHAM, WOOLF, BREMER, LEVY, qui n'ont remarqué aucune anomalie clinique ; qu'à long terme pour MENKES (64) et AVERY.

Dans le même sens, BLOXHAM (8), WOOLF (96) pensent que, pour que la para-hydroxy-phényl-pyruvate oxydase arrive à maturation, il faut un certain délai chez le prématuré et le nouveau-né. Ainsi, on peut observer une tyrosinémie et une tyrosilurie marquées pendant une durée aussi longue que 2 à 3 mois après la naissance ; et, fait important, les nourrissons sont en bonne santé pendant et après ; de plus, aucune atteinte hépatique, rénale ou neurologique n'est notée.

Des données expérimentales se sont ajoutées à cette thèse rapportée par PERRY (70). Des cobayes nouveaux-nés, recevant un excès de tyrosine per os, ont montré une tyrosilurie et une tyrosinémie notables ; mais aucune

augmentation des autres acides aminés y compris la méthionine. Surtout, aucune perturbation clinique n'a été remarquée, ni aucune altération anatomique, en particulier au niveau du foie.

De plus, BLOXHAM montre que, chez un groupe d'enfants nourris normalement, certains prématurés et nouveaux-nés à terme ont excrété des doses de tyrosine dans les urines qui peuvent être supérieures à celles de beaucoup d'enfants atteints de tyrosinémie. Or, ces nourrissons se portaient très bien et leur tyrosilurie disparaissait brusquement.

En outre, PERRY (69) ajoute que l'efficacité du régime pauvre en phénylalanine et tyrosine qui diminue la tyrosinémie, ne constitue pas une preuve qu'il existe un trouble métabolique en tyrosine. En effet, comme l'acide parahydroxy-phényl-pyruvique est un inhibiteur puissant de l'enzyme qui le transforme en acide homogentisique, la baisse de la tyrosine alimentaire entraîne nécessairement une diminution de la tyrosilurie. Mieux encore, l'amélioration des nourrissons malades par le régime pauvre en phénylalanine et tyrosine n'implique pas en toute logique que la tyrosine et ses métabolites soient directement néfastes à l'organisme.

C'est donc ainsi que la pathogénie de la tyrosinose a été remise en question et que, dépassant la conception facile ramenant la tyrosinémie héréditaire à un déficit enzymatique, le rôle et la valeur de l'hyperméthioninémie ont été soulevés.

PRIMAIRE DE L'HYPERMETHIONINEMIE.

En effet, de nouvelles données ont permis dans un élan de faire de l'hyperméthioninémie le facteur primordial du processus caractérisant le tyrosinémie héréditaire.

DOCUMENTS CLINIQUES.

Déjà a été signalé le fait que, dans la forme aiguë de la tyrosinose, l'hyperméthioninémie est constante, peut atteindre des taux très élevés, en particulier à la phase terminale, et même être au premier plan du tableau biologique au point d'effacer le reste du syndrome. Ainsi, le diagnostic même de tyrosinose peut, dans ces cas, être éclipsé (GREENBERG 27, PERRY 68).

JAGENBURG et WOOLF (37) ont cité, chacun, un exemple où l'hyperméthioninémie existait sans insuffisance hépatique grave qui ne pouvait donc pas, apparemment, en être la cause.

PERRY (68) de son côté, cite des cas de trois nourrissons dont le tableau clinique est typiquement celui de la tyrosinémie héréditaire et dont l'hyperméthioninémie représente 30 fois les doses normales et est largement prépondérante sur l'hypertyrosinémie et l'hyperaminoacidémie globale observée.

De plus, dans ces cas, la mère a remarqué, avant tout autre signe, une odeur particulière attribuée par la suite à l'acide α céto-méthyl-thio-butérique, le céto-acide de la méthionine retrouvé dans les urines. D'abord, cet acide n'a jamais été noté dans des urines humaines d'après PERRY. Ensuite, cette odeur (de beurre rance, chou bouilli) était apparue avant tout signe d'une insuffisance hépatique.

Par ailleurs, l'argument selon lequel dans l'insuffisance hépatique sévère chez l'adulte on observait une hyperméthioninémie, diminue en valeur si l'on compare les taux de cet acide aminé. Celui-ci a une concentration nettement inférieure dans l'insuffisance hépatique que dans l'hypertyrosinémie héréditaire. Cette constatation était tirée par PERRY (68) d'après les travaux de KINSELL (42) et KIRSNER (43).

De plus, si la défaillance hépatique était à l'origine de ces perturbations, les autres α céto acides des autres acides aminés que la méthionine, tels que valine et leucine auraient été augmentés dans l'urine ; ce qui n'était pas le cas.

Sur ces données cliniques, on ne pouvait donc que conclure qu'il existait un trouble du métabolisme de la méthionine dans la tyrosinémie héréditaire, que celui-ci ne semblait pas la conséquence directe de l'atteinte hépatique.

ARGUMENTS EXPERIMENTAUX.

Des expériences ont apporté des renseignements fondamentaux. KAUFMAN et KLAVINS (44) ont fait subir aux rats des épreuves de charge en méthionine. Plusieurs organes ont été touchés (rate, foie), mais ce sont essentiellement le pancréas et surtout le rein qui ont été lésés. Les modifications tubulaires rénales étaient semblables à celles décrites par PERRY (68) et qu'ont trouvées SCRIVER et LAROCHELLE (86) dans un de leurs cas.

BOQUIST, travaillant sur le hamster, a obtenu des lésions pancréatiques par administration intrapéritonéale de méthionine. Par voie veineuse, une nécrose hépatique fut observée chez le lapin par JEANJEAN (39).

PERRY (70) fit une étude sur trois groupes de cobayes nouveaux-nés : premièrement, des animaux témoins ; puis, un groupe nourri avec un excès de tyrosine dont nous avons parlé précédemment ; enfin, un groupe nourri avec un excès de méthionine.

Dans cette expérience, alors que le deuxième groupe montrait des signes d'hypertyrosinémie transitoire, 4 animaux du 3ème groupe n'étaient pas différents des deux autres, bien qu'ayant quelques stigmates hépatiques ; mais les 6 autres de ce groupe ont montré un syndrome très voisin de la tyrosinémie héréditaire. Sur le plan biologique, une hyperméthioninémie très nette était accompagnée de l'augmentation de la concentration plasmatique des autres acides aminés, en particulier de la tyrosine. Une aminoacidurie généralisée était objectivée. Cliniquement, un pic d'hypoglycémie a été observé.

Enfin, sur le plan anatomo pathologique, les lésions hépatiques étaient faites d'altérations des hépatocytes avec augmentation de la charge en graisse et diminution de la teneur en glycogène, la métamorphose graisseuse étant très prononcée ; les lésions pancréatiques étaient constituées d'altération dégénérative de tous les îlots de Langerhans.

Ainsi, dans cette dernière expérience, avait été obtenu l'ensemble des signes de la tyrosinémie héréditaire, mais y manquait l'atteinte rénale.

Expérimentalement encore, des rapports entre le système hématopoïétique et l'hyperméthioninémie ont été mis en évidence alors que dans la maladie existent, en effet, des perturbations dans ce domaine.

KLAVINS (44, 45) a constaté chez des rats nourris avec un excès de méthionine une redistribution de la réserve en fer déposée dans la rate et diminution dans le foie, et aussi une anémie hypochrome microcytaire.

Pour KOMROVER (48), il existe deux facteurs qui y contribuent : l'excès de méthionine altère l'absorption d'histidine par l'intestin du poulet (KLAVINS, 44), et l'histidine est nécessaire à la biosynthèse in vitro des réticulocytes chez le lapin (TAYLOR, 91).

Ces observations n'ont pas été isolées, et des travaux expérimentaux de GULLINO (28) et HARDWICK (34) n'ont fait que les confirmer et montrer que l'excès de méthionine avait un effet certain sur les métabolismes hépatiques.

CONCLUSION.

Bien que rien ne laisse supposer évidemment que les processus physiologiques chez l'homme et l'animal (cobaye, rat, lapin) soient en tous points comparables, ces données sont tout de même très frappantes.

Considérant l'ensemble des expériences précédentes et celles de PERRY, il devenait alors très tentant de conclure que les altérations pathologiques étaient dues à la méthionine et à ses métabolites, ou tout au moins qu'elles étaient dues ^{plus} à un trouble du métabolisme de la méthionine qu'à celui de la tyrosine. Enfin, un trouble de la méthionine primaire dans la pathogénie de la **tyrosinémie** héréditaire pouvait entraîner une inhibition secondaire des enzymes de la dégradation de la tyrosine, et, en particulier, de la para-hydroxy-pyruvate oxydase, par l'intermédiaire de ces métabolites par exemple.

*

M O D E D' A C T I O N

= = = = =

L'importance primordiale de l'hyperméthioninémie amenait à examiner plus attentivement l'aspect biochimique de la question, en tous cas à essayer de détailler le mécanisme par lequel l'excès de cet acide aminé perturbait l'organisme.

TAUX NORMAUX DE METHIONINE.

Les taux d'hyperméthioninémie dans la tyrosinémie héréditaire sont importants et dépassent largement ceux des autres acides aminés sanguins. PERRY (68) a observé des cas allant jusqu'à 18 mg/100 ml ; un taux de 32 mg/100 ml a été noté par PARTINGTON (67) alors que chez 37 sujets normaux (PERRY, 69), les taux se situaient entre 0,18 - 0,48 mg/100 ml. La méthionine augmente aussi dans les urines, le liquide céphalo-rachidien et dans d'autres tissus dont le cerveau.

METABOLISME NORMAL.

La méthionine est un acide aminé sulfuré essentiel, très important car il est le principal donneur de groupements méthyles dans les tissus des mammifères, et constitue un facteur lipotropique réduisant la teneur en graisses du foie puisqu'il est nécessaire à la choline pour la formation des lécithines et des lipoprotéines. Ceci est indiqué schématiquement plus loin d'après PERRY (68) et HARDWICK (35). Le foie constitue chez les mammifères l'organe le plus important pour l'oxydation de la méthionine et des autres acides aminés essentiels.

BLOC ENZYMATIQUE.

PERRY et HARDWICK (68) ont étudié le métabolisme de la méthionine afin de situer l'anomalie. De leurs études, il ressort que, chez trois enfants atteints de tyrosinose, la concentration en cystathionine est normale. Ceci entraîne que la voie métabolique jusqu'à la cystathionase soit normale.

De plus, d'après PERRY, l'enzyme activant la méthionine est présente et fonctionne puisque le contraire ne pourrait pas être compatible avec la vie, étant donné les nombreuses réactions métaboliques importantes nécessitant un groupe méthyl de la méthionine.

Par ailleurs, CANELLAKIS a démontré chez le rat que la méthionine subissait une transamination en acide α céto méthyl thiobutyrique. A condition qu'il y ait une comparaison possible entre l'homme et l'animal, PERRY en vient à supposer qu'il existerait un bloc enzymatique après la transamination de la méthionine en ion α cétoacide.

SYNTHESE PROTEIQUE.

Mais la cause du retentissement du trouble métabolique de la méthionine peut être située ailleurs. Les travaux de GUPTA (29) montrent que cet acide aminé a un rôle fondamental dans la synthèse protéique. Ses expériences ont eu pour point de départ déjà des constatations faites sur les bactéries à propos du mécanisme de l'initiation de la chaîne polypeptidique : il existerait deux espèces de méthionyl t RNA.

Chez le lapin, GUPTA conclut que, au niveau des réticulocytes, l'une des sortes de méthionyl t RNA a la propriété spécifique de reconnaître les codons contenant la méthionine et de la placer au niveau N terminal de la chaîne polypeptidique.

C'est aussi ce qu'a observé WILSON (92) en étudiant l'incorporation de la méthionine à la portion N terminale de la chaîne d'hémoglobine partiellement synthétisée in vivo.

DEFAUT D' A T P.

Mais le mécanisme qui a semblé le plus clair et le plus séduisant a été celui mis en évidence par une série de travaux expérimentaux et qui se basait sur l'étude de la voie principale du catabolisme de la méthionine, plus spécialement, l'activation de la méthionine pour laquelle l' A T P était nécessaire.

Les études de CHOITZ (10) lui ont permis de conclure que la captation d' A T P par la méthionine, pour son activation en S adénosyl-méthionine mobilisait l' A T P à une vitesse supérieure à sa resynthèse en se faisant mole pour mole : une d' A T P pour une de méthionine. Cette insuffisance relative en A T P disponible serait à l'origine de l'hépto-toxicité de l'hyperméthioninémie par les biais de la synthèse protéique et du métabolisme lipidique.

HARDWICK (35) apporte les mêmes conclusions. Ses cobayes, recevant un excès de L méthionine (soit $3,3 \mu\text{Moles/Kg}$) meurent en 42 heures, après un épisode d'hypoglycémie. Leur foie, en dégénérescence graisseuse, est pauvre en glycogène hépatique, et surtout en A T P hépatique, n'ayant que 30 % des valeurs de contrôle 4 heures après.

Or, fait capital, l'injection d'adénine simultanée à la prise de méthionine empêche l'hypoglycémie et la déplétion en A T P. De plus, il observe que la somme totale des produits adénosyl thionés accumulés dans le foie est du même ordre que la chute totale d' A T P hépatique ; ce qui confirme que, pour une mole de méthionine, il faut une mole d' A T P, et que, par conséquent, les quantités d' A T P utilisées sont grandes.

Par ailleurs, des expériences faites par FARBER (14) avec l'éthionine aboutissent au même type de toxicité clinique qu'avec la méthionine, sauf que pour l'éthionine elle est plus rapide et que la dose nécessaire est plus faible. Et le mécanisme de l'intoxication, supposé par FARBER pour l'éthionine chez le rat, était justement la déplétion en A T P ; ce qui ne fait que confirmer les conclusions précédentes concernant la méthionine.

L'extrapolation à l'homme de ces expériences faites chez les animaux est problématique, comme le souligne HARDWICK, puisqu'il existe des différences de résultats entre les quelques espèces citées. Ainsi, chez le rat, les effets sont moindres que chez le cobaye auquel la méthionine semble plus toxique.

D'après FLOYD (15), dans sa forme sévère, l'intoxication par la méthionine chez l'homme est identique à celles des cobaye et lapin ; mais la dose nécessaire pour créer un collapsus sévère chez un patient (soit $3,5 \mu\text{Moles/Kg}$) est faible comparativement à celle nécessaire à l'animal. Il semblerait ainsi que les êtres humains soient plus sensibles à la méthionine.

Enfin, les travaux de SHINOSUKA (87) ont confirmé sur un autre plan ce qui vient d'être dit. Son étude ultrastructurale chez le cobaye auquel il avait administré de la méthionine par voie intrapéritonéale a révélé une altération au niveau des noyaux des hépatocytes : il s'agissait d'une fragmentation des nucléoles. Or, l'administration d'adénine a justement corrigé ces anomalies, fait fondamental.

Dès lors, après toute cette suite d'expériences et de raisonnements, il est devenu clair que l'on pouvait extrapoler jusqu'à aboutir à une solution thérapeutique pour la tyrosinémie héréditaire.

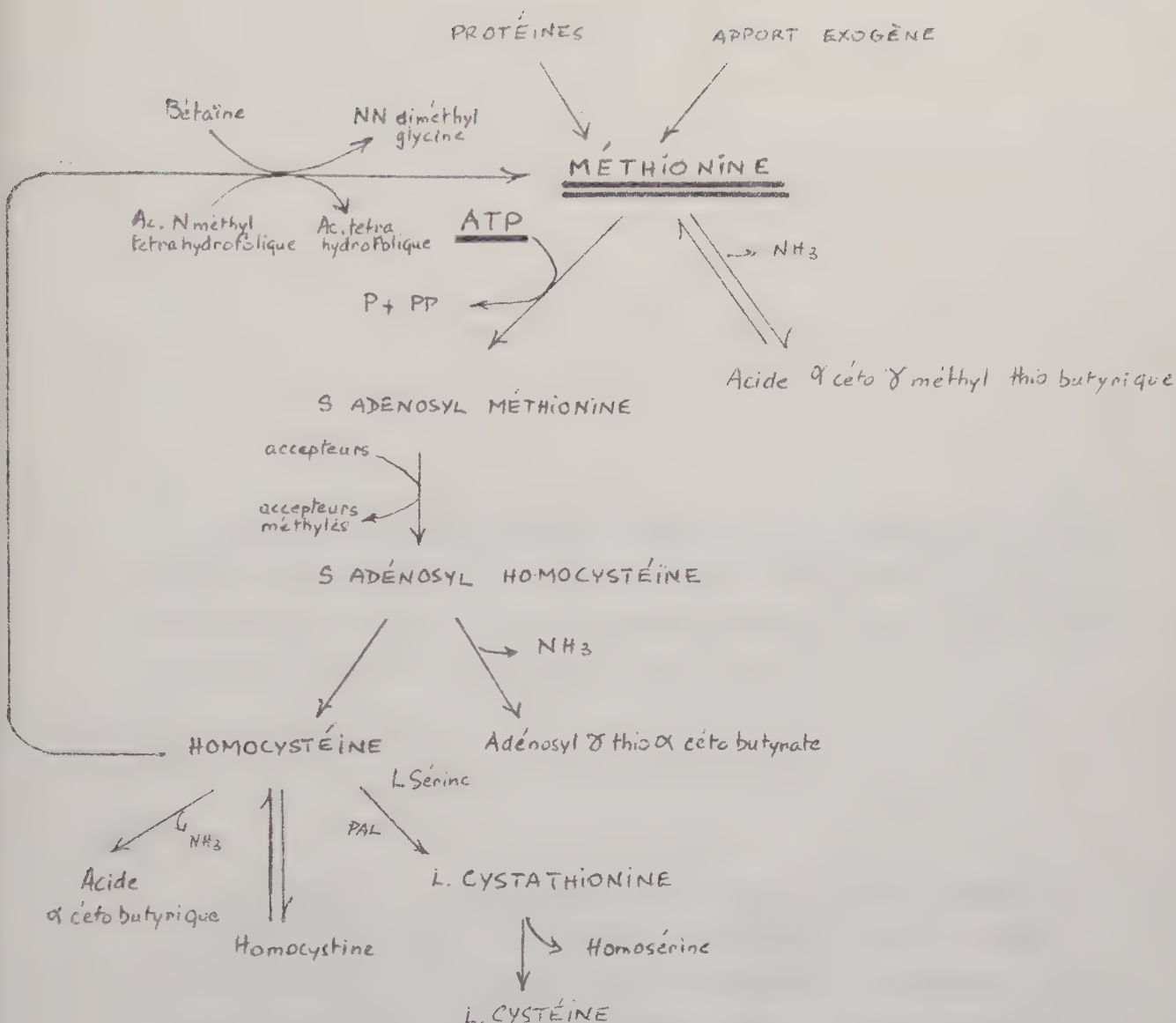


SCHÉMA DU MÉTABOLISME DE LA MÉTHIONINE
D'APRÈS
PERRY et HARDWICK.

T H E R A P E U T I Q U E

= = = = =

L'application thérapeutique a suivi de près l'évolution des interprétations pathogéniques, et le raisonnement en a été logique et simple. Il s'agissait donc de diminuer l'apport exogène des acides aminés augmentés dans l'organisme et dont le rôle avait été démontré.

REGIME RESTRICTIF EN METHIONINE.

MOYENS.

Des produits commercialisés ont été créés : pauvres en méthionine et aussi en phénylalanine et tyrosine 3200 K (Mead Johnson) : mixture L P T M (Trufood) ; pauvres seulement en méthionine ; Albumaid X Meth, laits à base de soja (Sobee Mead Johnson). Enfin, on peut utiliser du lait de femme qui est faible en acides aminés y compris la méthionine. Les autres éléments nutritifs tels que glucides, lipides, vitamines et sels minéraux sont évidemment fournis, ceci sous forme de produits naturels selon la tolérance du nourrisson et les résultats biologiques obtenus.

Les taux des éléments de la diète ne sont ajustés que grâce à une surveillance précise, quotidienne, clinique et biologique. Actuellement, les chiffres de concentration sanguine estimés les plus souhaitables sont pour la tyrosinémie de 2 à 4 mg/100 ml et pour la méthionine 2 mg/100 ml.

RESULTATS.

Dans la forme aiguë de tyrosinémie héréditaire, les régimes pauvres en phénylalanine et tyrosine n'ont pas jugulé l'évolution rapide et fatale, et n'ont permis que des modifications plus biologiques que cliniques notables, mais non décisives. Dans ces cas, pour LAROCHELLE (55), la méthioninémie ne s'abaissait que lentement ; pour SCRIVER (86), pas de changement de la méthioninémie chez deux patients. Sur 47 cas dans l'aire de Chicoutimi, il n'y avait que 5 survivants voici deux ans.

Puis, il s'est révélé fondamental de diminuer aussi la méthionine alimentaire et d'une façon précoce. Pour 2 cas à Québec, il n'y eut pas de progrès notable et l'évolution a été rapide avec les mêmes constatations anatomo-pathologiques.

Pour CUSWORTH (11), le régime entraînait une nette amélioration des concentrations plasmatiques qui atteignaient la normale en une semaine. Mais une détérioration clinique se produisait entraînant le changement de diète. Un mois après, une rémission spontanée se produisait.

PARTINGTON (67) a observé une amélioration clinique au bout de 10 jours, accompagnée d'une normalisation biochimique satisfaisante. Après deux semaines devant la stabilité du poids, une augmentation de tyrosine dans le régime a été décidée, et six semaines après la diète antérieure fut reprise. Finalement, le nourrisson est mort avec des lésions hépatiques.

Enfin, dans deux autres cas, le traitement a été inefficace, et la pathologie a persisté après 12 mois de traitement (FAIRNEY, 13), et 30 mois (LETARTE, 58).

PORT D'ADENINE.

Basé sur ce qui a été dit dans le chapitre précédent, il restait à essayer de fournir de l'adénine. C'est ce qui a été tenté précisément dans le cas rapporté au début de ce travail. On y voit, n'importe comment, que l'évolution a tout de même été fatale, et que son mode est demeuré aigu.

On doit retenir néanmoins que des résultats ont été obtenus sur le plan biologique : diminution franche en une dizaine de jours de l'hyperméthioninémie fortement augmentée, mais diminution sans atteindre le taux normal ; et, en 3 jours, une tyrosinémie dans les limites de la normale jusqu'à la mort du nourrisson.

Sur le plan clinique, on ne peut dire qu'une amélioration ait été observée dans l'ensemble ; mais les premiers résultats de la dizaine de jours qui ont suivi le régime ont été satisfaisants avec un état général stable, prise de poids et légère régression de l'hépatomégalie, également moins dure, et de la distension abdominale. Par la suite, l'aggravation a été progressive et d'abord objectivée sur le plan clinique, comme il a été décrit lors de l'observation, alors que les concentrations d'acides aminés étaient stables.

Il est vrai qu'il est difficile de faire la part de ce qui revient à la diminution de la prise de phénylalanine et tyrosine qui ne sont pas parallèles, et d'autre part, à la diminution de la méthionine alimentaire d'autant plus que les doses effectivement prises par l'enfant ont varié en fonction de l'anorexie. Enfin, de l'adénine a été fournie en même temps et à des taux qui ont changé.

Devant tant de variantes simultanées, il est impossible de conclure en particulier à une efficacité individuelle de l'adénine ou une inefficacité. Néanmoins, on peut se demander si la dose, le mode d'administration et la date de l'administration de l'adénine étaient judicieux. Peut-être, les résultats auraient-ils changé si l'aide médicale était intervenue plus tôt.

C O N C L U S I O N
= = = = = = = = = =

A propos d'une observation de tyrosinémie héréditaire chez un nourrisson décédé à l'âge de deux mois, après l'exposé de l'observation clinique, biochimique et anatomo-pathologique, nous avons procédé à une revue de la littérature générale de la tyrosinose et abordé le problème particulier de l'hyperméthioninémie dans cette maladie.

Dans l'état actuel des connaissances, il apparaît nettement que le seul déficit en para-hydroxy-phényl pyruvate oxydase et des troubles biochimiques qui en résultent, est insuffisant pour expliquer les différents symptômes et l'évolution observée.

La constatation habituelle d'une hyperméthioninémie, dans la forme néonatale de la maladie, a fait mettre en cause le rôle toxique de la méthionine : de nombreux arguments cliniques et expérimentaux vont en ce sens, et, d'autre part, des déficits enzymatiques sur la voie de dégradation principale de la méthionine ont été mis en évidence.

On peut donc se demander si la tyrosinose n'est pas liée en réalité à un trouble enzymatique primaire portant sur le métabolisme de la méthionine, avec inhibition secondaire de la para-hydroxy-phényl

pyruvate oxydase, ou encore si les anomalies portant sur ces deux métabolismes ne sont pas elles-mêmes secondaires à un trouble primaire encore inconnu.

Sur le plan thérapeutique, nous avons attiré l'attention sur la nécessité, en conséquence de ce qui vient d'être dit, de réaliser un régime à teneur diminuée non seulement en phénylalanine et tyrosine, mais également en méthionine. Dans l'hypothèse d'un déficit en A T P, consommé dans l'activation de la méthionine, nous avons utilisé l'adénine en adjonction au régime sans pouvoir faire état d'une action bénéfique supplémentaire. Nous pensons néanmoins que les essais peuvent être continués en ce sens.

* * *

Vu, le Président de Thèse :

P. MOZZICONACCI.

Vu, le Doyen de la Faculté

de Médecine

Broussais - Hôtel-Dieu

P. MILLIEZ.

Vu et Permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris,

R. MALLET.

B I B L I O G R A P H I E

= = = = =

1. ARONSON S., ENGLESSON G., JEGENBURG R., PALMGREN B. -
Clinical effects of low-tyrosine, low phenyl alanine diet in a case of tyrosinemia.
In : Symposium of tyrosinosis. Oslo, 1966. 101-104.
2. ARONSON S., ENGLESSON G., JEGENBURG R., PALMGREN B. -
Long term dietary treatment of tyrosinosis.
J. Pediat. 1968. 72. 620 - 627.
3. AVERY M.E., CLOW C.L., MENKES J.H., RAMUS S., SCRIVER C.R., STERN L.,
WASSERMAN B.P. -
Transient tyrosinemia of the newborn : dietary and clinical aspects.
Pediatrics. 1967. 39. 378-384.
4. BABER M.A. -
A case of congenital cirrhosis of the liver with renal tubular defects at in the those in the Fanconi Syndrome.
Arch. Dis. Child. 31 : 335.1956.
5. BARBESIER J., BOISSE J., CHARPENTIER C., LEMONNIER A., MOZZICONACCI P.,
SAUDUBRAY J.M. -
Bilan d'activité d'un centre de dépistage de la P C U.
Thèse médicale - 1971. 79. 395 - 397.
6. BERNHEIM, MONNET M.P., FRANCOIS R. et coll. -
Cirrhose congénitale familiale avec tubulopathie.
Pédiatrie, 17 : 562, 1962.
7. BERRY H.R., UMBARGER B. -
Plasma amino acids in newborn infants.
XIe Congrès International de Pédiatrie, Tokyo, 1965, p. 93 (Res. Comm.)
8. BLOXHAM H.R., DAY M.G., GIBBS N.K. & WOOLF L.I.
An inborn defect in the metabolism of tyrosine in infants on a normal diet.
Biochem. J. 77. 320, 1960.

9. BREMER H.J., TOSBERG P., HONSCHER M. -
Untersuchungen über die Tyrosinstoffwechselstörung Frühgeborener.
Ann. Paediat. (Basel). 1966. 206.12.
10. CHOITZ H.C. & KURRIE D. -
Fed. Proc. 17, 613, 1968.
11. CUSWORTH D.C., DUBOWITZ V., HARVEY C.C. -
Hypermethioninemia in acute tyrosinosis.
Lancet. 1966. I. 598.
13. DONOHUE W.L. -
Lesions in the central nervous system associated with inborn errors of
aminoacid metabolism.
Acta Paediat. Scand., 1967. 56, 116.
13. FAIRNEY A. FRANCIS D., ERSSER R.S., SEAKINS J.W.T., COTTOM D. -
Diagnosis and treatment of tyrosinosis.
Arch. Dis. Childh. 1968. 43. 540-547.
14. FARBER E., SHULL J.H., VILLATREVINO S., LOMBARDI B. & THOMAS M. -
Biochemical pathology of acute hepatic adenosine triphosphate deficiency.
Nature 203 : 34, 1964.
15. FLOYD J.S., FAJAN S.S., CONN J.W., KNOFF R.F. & RULL J. -
Stimulation of insulin secretion by amino acid.
J. Clin. Invest. 45 : 1487, 1966.
16. FONTAINE F., FARRIAUX J.P. & DELECOURM.
Résultats d'une enquête de recherche des amino acidopathies dans le nord
de la France.
Ann. Pédiat. (Paris) 17 : 487-9, Jui-Juillet 70.
17. FRITZELL S., JAGENBURG R., SCHNURER L.B. -
Familial cirrhosis of the liver, renal tubular defect with rickets and
impaired tyrosin metabolism.
Acta Paediat. 53 : 18, 1964.
18. GAULL G.E., RASSIN D.K. & STURMAN J.A. -
Significance of hypermethioninemia in acute tyrosinosis.
Lancet. I. 1318. 1968.
19. GAULL G.E., RASSIN D.K., SOLOMON G.E., HARRIS R.C., STURMAN J.P. -
Biochemical observations on so-called hereditary tyrosinemia.
Pediat. Res. 1970. 4. 337-344.
20. GENTIL C., VALETTE A., COCHARD A. et Coll. -
Tyrosinose congénitale.
Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 115 : 825, 1964.

21. GENTZ J.
In : GJESSING L.R. Symposium on Tyrosinosis. Oslo. 1965. 112.
22. GENTZ J., JAGENBURG R., ZETTERSTROM R. -
Tyrosinemia.
J. Pediat. 1965-66, 670.
23. GENTZ J., LINDBLAD B., LINDSTEDT S., LEVY L., SHASTEEN W., ZETTERSTROM R. -
Dietary treatment in Tyrosinemia (Tyrosinosis).
Amer. J. Dis. Child. 1967. 113.31.
24. GENTZ J., JOHANSSON S., LINDBLAD B., LINDSTEDT S., ZETTERSTROM R. -
Excretion of α amino levulinic acid in hereditary tyrosinemia.
Clin. Chim. Acta, 1969. 23. 257-263.
25. GENTZ J., HEINRICH J., LINDBLAD B., LINDSTEDT S., ZETTERSTROM R. -
Enzymatic studies in a case of hereditary tyrosinemia with hepatoma.
Acta paediat. Scand. 1969. 58. 393-396.
26. GJESSING L.R., HALVORSEN S. -
Hypermethioninemia in acute tyrosinosis.
Lancet. 1965. 2, 1132.
27. GREENBERG R.E., CHASE J.P., LOWRIEN E., HURWITZ R., EFRON M.L. -
Hypermethioninemia.
Amer. Ped. Soc. 1964. 74th Ann. Meeting, p. 142.
28. GULLINO P., WINITZ M., BIRNBAUM S.M., CORNFELD T., OTEY M.C. & GREENSTEIN J.P.-
The toxicity of individual amino acids and their diastereomers in rats and
the effects on blood sugar levels.
Arch. Biochem. Biophys. 58 : 253. 1955.
29. GUPTA N.K., CHATTERJEE N.K., BOSE K.K., BHADURI S. & CHUNG A. -
Role of methionine transfer RNA'S in protein synthesis in rabbit reticulo-
cytes.
J. Mol. Biol. 54 : 145-54. Nov. 70.
30. HALVORSEN S., GJESSING L.R. -
Studies on tyrosinosis. Effect of low-tyrosine and low-phenyl alanine diet.
Brit. Med. J. 1964. 2.1171.
31. HALVORSEN S., GJESSING L.R.-
Clinical studies of dietary treatment of tyrosinosis. In : Symposium on
Tyrosinosis. Oslo. 1966. 105-110.
32. HALVORSEN S., PANDE H., LOKEN A.C., GJESSING L.R. -
Tyrosinosis - A study of 6 cases.
Arch. Dis. Childh. 1966. 41, 238.

33. HALVORSEN S. -
Dietary treatment of Tyrosinosis.
Amer. J. Dis. Child. 1967. 113. 38-40.
34. HARDWICK D.F., COCKCROFT D. & APPELGARTH D.A. -
L-Methionine induced hepatic adenosine triphosphate deficiency.
Ann. Roy. Col. Phys. (Can.) 2.25.1969.
35. HARDWICK D.F., APPELGARTH D.A., COCKCROFT D.M., ROSS P.M. & CALDER R.J. -
Pathogenesis of Methionine induced Toxicity.
Metabolism 19 : 381-91. 1970 May.
36. HARRIES J.T., SEAKINS J.W.T., ERSER R.S., LLOYD J.K. -
Recovery after dietary treatment of an infant with features of tyrosinosis.
Arch. Dis. Childh. 1969, 44. 258-267.
37. JAGENBURG G.R., WOOLF L.I., GJESSING L.R. -
Symposium on Tyrosinosis. Oslo 1965.
38. JAISWAL R.B. et al. -
Tyrosinosis I. Clinical, radiological and biochemical aspects.
Indian Pediat. 7 : 1-17. Jan. 69.
39. JEANJEAN M. & TAPER H. -
Toxicité de la méthionine chez le lapin.
Path. Europ., 2 : 93 , 1967.
40. JELIU G. -
Study of a case of tyrosinosis.
Conference on Tyrosinemia. Toronto 1966.
41. JEPSON J.B., SMITH A.J. & SHANG L.B. -
An inborn error of metabolism with urinary excretion of hydroxy acide keto-acids and amino acids.
Lancet. 2.1334. 1958.
42. KINGSELL L.W., HARPER H.A., GIESE G.K., MARGEN S., Mc CALLIE D.P., HESS J.R.-
J. Clin. Invest. 1949, 28, 1439.
43. KIRSNER J.B., SHEFFNER A.L., PALMER W.L. & BERGHEIM O. -
Amino acids in plasma and urine of patients with hepatitis before and after a single infusion of protein hydrolysate.
J. Lab. Clin. Med. 36 : 735. 1950.
44. KLAIVINS J.V., KINNEY I.D. & KAUFMAN N. -
Histopathologic changes in methionine excess.
Arch. Path. 75. 661 - 1963.
45. KLAIVINS J.V. & JOHANSEN P.V. -
Pathology of amino acid excess.
IV. Arch. Path. 79 - 600 - 1965.

46. KOGUT M.D., SHAW K.N., DONNELL G.N. -
Tyrosinosis.
Amer. Dis. Child., 1967. 113, 47.
47. KOMROVER M. -
Prolonged tyrosinemia incorrectly diagnosed as tyrosinosis.
Arch. Dis. Child. 1966. 41. 1962.
48. KOMROVER G.M. & ROBINS A.J. -
Plasma aminoacids disturbance in infancy. Hyperthioninaemia and transient tyrosinaemia.
Arch. Dis. Child. 44 : 418. June 69.
49. LABERGE C., DALLAIRE L. -
Genetic aspects of tyrosinemia in the Chicoutimi region.
Canad. Med. Ass. J. 97 : 1099. 101. Oct. 67.
50. LABERGE C. -
Hereditary tyrosinemia in a French Canadian isolate.
Amer. J. Hum. Genet. 21 : 36-45, Jan. 69.
51. LADU B.N. -
The enzymatic deficiency in tyrosinemia.
Amer. J. Dis. Child. 1967. 113, 54.
52. LAMY M., ROYER P., FREZAL J., REY J. -
Maladies héréditaires du métabolisme chez l'enfant.
Ed. Masson, 1968.
53. LAROCHELLE J., PRIVE L., MORTEZAI M. -
29 cas de cirrhose chez le nourrisson dont 14 cas familiaux.
Travail présenté à la Société Canadienne de Pédiatrie, 42e Congrès annuel, Ottawa, Juin 65 ; à l'Association des Médecins de langue française, 35è Congrès. Ottawa, Novembre 65.
54. LAROCHELLE J., MORTEZAI A., BELANGER M., TREMBLAY M., CLAVEAU J.C. et AUBIN G.-
Chicoutimi, Québec.
Expériences with 37 infants with tyrosinemia. Canada Med. Ass. J.
97 : 1051 (28 oct.) 1967.
55. LAROCHELLE J., PRIVE L., MORTEZAI S., BELANGER M., TREMBLAY M., CLAVEAU J.C. et AUBIN G. -
Tyrosinémie héréditaire avec tyrosilurie : étude de 44 cas chez des nourrissons.
L'Union Méd. du Canada. Tome 97. Juin 1968.
56. LELONG M., ALAGILLE D., LE TAN VINH, COLIN J. & Coll. -
Cirrhose congénitale et familiale, rachitisme vitamino-résistant avec diabète glucophosphoaminé, hépatome terminal.
Pédiatrie, 16 : 221, 1961.

57. LELONG M., ALAGILLE D., GENTIL C. et Coll. -
Cirrhose congénitale et familiale avec diabète phosphogluco aminé, rachitisme vitamino résistant et tyrosinurie massive. Etude métabolique et anatomique.
Rev. Fr. Etud. Cl. Biol. 8 : 37, 1963.
58. LETARTE C., CLAVEAU J.C. -
La Tyrosinémie.
Saguenay Med. 1970. 134 - 141.
59. LEVINE S.Z., MARPLES E. & GORDON H. -
A defect in the metabolism of aromatic-acid in premature infants : the role of vitamin C.
Science 90 : 620, 1939.
60. LEVY H.L., SMITH V.E., MADIGAN P.M., Mac CREADY R.A. -
Transient tyrosinemia in full term infants.
J.A.M.A., 1969. 209, 249-250.
61. LIGHT J.J., BERRY H.K., SUTHERLAND J.M. -
Hyperphenyl alaninemia and tyrosinemia and ascorbic acid intake in prematures.
J. Pediat., 1966. 69. 1009.
62. MEDES Grace -
A new error of tyrosin metabolism : Tyrosinosis, the intermediary metabolism of tyrosin and phenylalanine.
Biochem. J. 26. 917. 1932.
63. MENKES J.H., AVERY M.D. -
Metabolism of phenylalanine and tyrosine in premature infants.
Bull. Johns Hopk. Hosp. 1963. 113. 301-319.
64. MENKES J.H., CHERNICK V. & RINGEL B. -
Effects of elevated blood tyrosin on subsequent intellectual development or premature infants.
J. Pediat. 69. 583. 1966.
65. MILLER L.L. -
In : Amino acids Pools.
Ed. J.R. Holden, p. 708, London. 1962.
66. NORDIO S., ANTENER I., KAESER M., GATTI R. -
Hepatotubular syndrome with tyrosinuria-tyrosyluria. Relationship with tyrosinosis.
Ann. Pédiat. (Basel). 1966. 207, 201.
67. PARTINGTON M.W. & HAREST M.D.-
A patient with tyrosinosis.
Canad. Med. Ass. J. 97 : 1067. 75. Oct. 1967.

68. PERRY J., HARDWICK D.F., DIWON G.H., DOLMAN J.L., HANSEN S. -
Hypermethioninemia : a metabolism disorder associated with tyrosinosis.
Pediatrics 1965. 36, 236.
69. PERRY T.L. -
Tyrosinemia associated with hypermethioninemia and Islet hyperplasia.
Canad. Med. Ass. J., 97, 1067 - 75, Oct. 67.
70. PERRY T.L., HARDWICK D.F., HANSEN S., POHLMANN L. & VARRINGTON P.D.-
Methionine induction of experimental tyrosinemia.
J. Ment. Defic. Res. II : 246-53. Déc. 67.
71. POINSO R., LISSITZKI S., BERNARD P.M., FENASSE R., LAURENT M., DUVEAU.-
A propos d'un cas de tyrosinurie avec cirrhose congénitale et tubulopathie.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1965.
72. ROYER P., BERNARD R., BOISSIERE R. & Coll. -
Cirrhose hépatique avec rachitisme secondaire et tyrosinurie.
Pédiatrie, 16 : 510, 1961.
73. SAKAI K. & KITAGAWA T. -
An atypical case of tyrosinosis. I. Clinical and laboratory findings.
Jikei-Kai Med. J. 4 : I, 1957.
74. SAKAI K. & KITAWAGA T.
II. A research on the metabolic bloch.
Jikei-kai Med. J., 4 : I. 1957.
75. SAKAI K., KITAWAGA T. & YOSHICKA K. -
III. The outcome of the patient. Pathological and biochemical observation
of the organ tissues.
Jikei-Kai. Med. J. 6 : 15, 1959.
76. SASS KORTSAK A., JACKSON S.H. & SCRIVER C. -
Tyrosiluria and hypermethioninemia in an infant with hepatic cirrhosis
and nodular hyperplasia.
Abstr. Amer. Ped. Soc. - 74th Ann. Meet., p. 142. Seattle, 1964.
77. SASS KORTZAK A.-
Study of other cases of tyrosinosis.
Conference on Tyrosinemia (Hospital for sick children). Toronto
1966 (Cité par LAROCHELLE).
78. SASS KORTSAK A., MORIN G. -
Les cirrroses d'origine métabolique chez l'enfant.
Union Méd. Canada, 1967. 96, 1376.

79. SCHREIER K. -
Untersuchungen über den Aminosäurenstoffwechsel bei Erkrankten der Leber.
Dtsch. Med. Wschr, 76 : 868. 1951. ✓
80. SCRIVER C.R., DAVIES E., CULLEN A. -
Lancet, 1964. 11.230.
81. SCRIVER C., SILVERBERG M. -
Study of 2 cases of tyrosinosis.
Conference on Tyrosinemia. Toronto. 1966 . (Cité par LAROCHELLE)
82. SCRIVER C.R., CLOW C.L., SILVERBERG M. -
Hypermethioninemia in acute tyrosinosis.
Lancet. 1966. I, 153.
83. SCRIVER C.R. -
The phenotypic manifestations of hereditary tyrosinemia and tyrosyluria : a hypothesis.
Conference on hereditary tyrosinemia. 1966.
Can. Med. Ass. J. 1967. 97, 1073-1075.
84. SCRIVER C.R., LAROCHELLE J., SILVERBERG M. -
Hereditary tyrosinemia (tyrosinosis) : p. hydroxy phenylpyruvic acid oxydase deficiency.
J. Paediat. 1966. 69. 1013.
85. SCRIVER C.R., DAVIES E. -
Investigation in vivo of the biochemical defect in hereditary tyrosinemia.
Toronto. 1966.
Can. Med. Ass. J. 1967. 1076-1078.
86. SCRIVER C.R., LAROCHELLE J., SILVERBERG M. -
Hereditary tyrosinemia and tyrosinuria in a French Canadian geographic isolate.
Am. J. Dis. Child. 1967. 113, 41.
87. SHINOZUKA M., ESTES L. -
Nucleolar alterations in Guinea pig hepatic cells induced by L-methionine.
J. Coll. Biol. 1970. 47.190 a.
88. SMITH A.J. & SHANG L.B. -
An inborn error of metabolism with the urinary excretion of hydroxybutyric acid and phenyl pyruvic acid.
Arch. Dis. Child. 33 : 109. 1958.

89. TADA K., WADA Y., YASAKI N., YOKOYAMA Y., NAKAGAWA H. -
Dietary treatment of infantile tyrosinemia.
Tohoku J. Exp. Med. 1968. 95, 337-344.
90. TANIGUCHI K., GJESSING L.R. -
Studies on tyrosinose.
Brit. Med. J., 1965, I, 968.
- 91.- TAYLOR M.N., NEWMAN H.J. & PAINE C.M. -
Intestinal absorption of methionine and histidine by the chicken.
Fed. Proc.. 18.548. 1951.
92. WILSON D.B. & DINTZIS H. -
Proc. Nat. Acad. Sci. Wash. 66, 1282. 1970.
93. WOLF L.I. -
Inborn hepato-renal dysfunction. In : Symposium on Tyrosinosis.
Oslo. 1965. 82
94. WOLF L.I. -
Infants lacking p. hydroxy phenyl pyruvate hydroxylase.
In : GJESSING L.R. Symposium on Tyrosinosis. Oslo. 1965. 24.
95. WOOLF L.I. -
Tyrosinosis. Inborn hepato-renal dysfunction.
Proc. roy. Soc. Med. 1966. 59. 814.
96. WOOLF L.I.
In Symposium on tyrosinosis. 1966.
Edited by GJESSING L.R. Oslo. Norway. Universitets forlaget.

a i n s i q u e :

BOISSE Jacques. -
Les enzymopathies. Vol. IV. Acides Aminés.
Ed. Masson. 1971. (sous presse)

